

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA



**MODELIZACION DE METALOENZIMAS:
SINTESIS Y ESTUDIO DE RECEPTORES
DINUCLEARES DE METALES DE TRANSICION**

TESIS DOCTORAL

JOSE MARIA BUENO CALDERON

1991

DIRECTOR:
Dra. PILAR NAVARRO TORRES
Investigador Científico del C.S.I.C.



ARCHIVO

Dedicado a mi familia y a mis amigos

Este trabajo se ha realizado en la Sección de Quimioterapia del Instituto de Química Médica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, bajo la dirección de la Dra. Pilar Navarro Torres, a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento por su constante dedicación y ayuda.

Asimismo agradezco al Prof. Jean Marie Lehn la proposición del tema de trabajo. A los Dres. María Teresa García López y Federico Gómez de las Heras, como Directores del Instituto de Química Médica durante el período de realización de este trabajo, por las facilidades recibidas y a la Dra Mercedes Pardo por haber aceptado ser tutora de esta Tesis Doctoral.

También quiero expresar mi agradecimiento a la Dra Carmen Acerete (Universidad Autónoma de Madrid) por la determinación de los valores de pK_a mediante técnicas potenciométricas y espectrofotométricas y al Dr. André Samat (CNRS, Francia) por la realización de los espectros de masas utilizando técnicas FAB.

Al Dr D. Antonio Romero por la determinación de estructuras cristalinas mediante difracción de rayos X y al departamento de ^{13}C -RMN en estado sólido del Instituto de Edafología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

A todo el personal especializado del Centro Nacional de Química Orgánica, por la obtención de microanálisis y espectros de RMN.

Finalmente, quiero dar las gracias a mis compañeros del Instituto de Química Médica, muy especialmente a Lucrecia Campayo, Angela Herrero, M. I. Rodríguez Franco, Ana Sanz, Beatriz González, Encarna Pueyo, Miguel Angel Treviño y Juan Rodríguez, por la gran satisfacción que me ha producido compartir con ellos estos cuatro años de trabajo en el laboratorio.

INDICE

INTRODUCCION

1.- Justificación del trabajo:

Receptores dinucleares de cobre capaces de mimetizar la acción de metaloenzimas involucradas en procesos de neurotransmisión

1

2.- Modelización de metaloenzimas binucleares de cobre

6

2.1.- Conceptos generales. Modelización de centros activos

6

2.2.- El centro activo de la metaloenzima tirosinasa

10

2.3.- Modelos sintéticos de tirosinasa

13

2.3.1.- Requerimientos estructurales

13

2.3.2.- Receptores dinucleares de cobre de origen sintético

14

2.3.2.1.- Clasificación de los receptores.....

14

2.3.2.2.- Ligandos acíclicos (podandos)

15

2.3.2.3.- Receptores macrocíclicos

22

3.- Macrociclos heteroaromáticos de pirazol 3,5-disustituido.

Antecedentes bibliograficos

32

3.1.- Con cadenas de tetraetilenglicol

32

3.2.- Con cadenas de dietilenglicol y 2,6-bis(hidroximetil)piridina

38

4.- Objetivos concretos y plan general del trabajo.....

40

DISCUSION DE RESULTADOS

1.- Síntesis de ésteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído.....

51

1.1.- Síntesis de los pirazoles precursores.....

51

1.2.- Ensayos de formación de enlaces de tipo éster.

Síntesis de ligandos acíclicos de 1H-pirazol-3,5-disustituído.....

58

1.2.1.- A partir del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico

59

1.2.2.- A partir del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico	64
1.2.3.- Identificación de las estructuras	64
1.3.- Ensayos de ciclación directa o por etapas a partir del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico	71
1.3.1.- Factores que influyen en las reacciones de ciclación	71
1.3.2.- Ensayos de ciclación directa o por etapas en condiciones de alta dilución	74
1.3.2.1.- Síntesis via ciclación directa	74
1.3.2.2.- Ciclación empleando óxido de di(n-butil)estaño	78
1.3.2.3.- Síntesis por etapas	79
1.3.3.- Síntesis via desbencilación.....	81
1.3.3.1.- Síntesis de ésteres corona 1-bencil sustituidos	82
1.3.3.2.- Reacción de desbencilación	84
1.3.4.- Identificación de las estructuras	85
1.3.4.1.- Macrociclos de 1H-pirazol-3,5-disustituído	85
1.3.4.2.- Macrociclos de 1-bencilpirazol-3,5-disustituído	94
 2.- Síntesis de poliéteres corona de 1H-pirazol 3,5-disustituído	 103
2.1.- Síntesis de precursores.....	103
2.2.- Síntesis de poliéteres corona de 1-bencilpirazol-3,5-disustituído	106
2.3.-Ensayo de desbencilación	109
2.3.1.- Identificación de las estructuras	110
2.3.1.1.- Poliéteres corona de 1-bencilpirazol-3,5-disustituído	110
2.3.1.2- Macrociclos de 1H-pirazol-3,5-disustituído	120
 3.- Síntesis de azacoronandos de pirazol 3,5-disustituído	 124
3.1.- Azaésteres de 1-metilpirazol-3,5-disustituído con cadenas de N-metildietanolamina	124
3.1.1.- Identificación de estructuras	127
3.1.2.- Complejación con urea	138
3.2.- Síntesis de azaéteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído	143
3.2.1.- Síntesis de precursores de 1-bencilpirazol	143

3.2.2.- Ensayo de desbencilación	144
3.2.3.- Identificación de las estructuras	144
3.3.- Síntesis de podandos de 1H-pirazol-3,5-disustituído y eslabones de 2-hidroximetilpiridina	146
3.3.1.- Identificación de estructuras	149
4.- Estudio de las estructuras en estado sólido de macrociclos de 1H-pirazol-3,5-disustituído	152
4.1.- ¹³ C-RMN en estado sólido	153
4.1.1.- Antecedentes sobre estudios de tautomería en derivados de 1H-pirazol 3,5-disustituído	153
4.1.2.- Interpretación de los espectros	155
4.2.- Difracción de rayos X	162
5.- Estudio de los valores de pK_a en ligandos con eslabones de 1H-pirazol.....	169
5.1.- Métodos potenciométricos	174
5.2.- Métodos espectrofotométricos	177
6.- Estudio de la complejación con cinc y cobre	182
6.1.- Capacidad complejante del pirazol	182
6.1.1.- Conceptos generales	182
6.1.2.-Objetivos concretos	186
6.2.- Formación de complejos mononucleares con ligandos cíclicos	187
6.3.- Formación de complejos binucleares con ligandos cíclicos	190
6.3.1.- Desprotonación del anillo de pirazol	190
6.3.2.- Formación de complejos binucleares de cinc	196
6.4.- Formación de complejos mono- y dinucleares de cinc a partir de un ligando acíclico portador de anillos de piridina	198
6.4.1.- Complejo mononuclear de cinc en medio neutro	198
6.4.2.- Desprotonación del anillo de pirazol	201

PARTE EXPERIMENTAL	210
1.- Síntesis de coronas heteroaromáticos de 1H-pirazol-3,5-disustituído de tipo éster	212
1.1.- Síntesis de pirazoles precursores	212
1.2.- Síntesis de podandos de 1H-pirazol-3,5-disustituído	216
1.2.1.- A partir del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico	216
1.2.2.- A partir del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico	216
1.3.- Síntesis de ésteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído	220
1.3.1.- Reacciones de ciclación	220
1.3.2.- A partir del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico	221
1.3.2.1.- Por ciclación directa	221
1.3.2.2.- Utilizando óxido de di(n-butil)estaño	224
1.3.2.3.- Síntesis por etapas	225
1.3.3.- Vía desbencilación	226
1.3.3.1.- Síntesis de ésteres corona de 1-bencilpirazol.....	226
1.3.3.2.- Reacción de desbencilación	229
2.- Síntesis de coronas heteroaromáticos de 1H-pirazol-3,5-disustituído de tipo poliéter	230
2.1.- Síntesis de los pirazoles precursores	230
2.2.- Síntesis de macrociclos de 1H-pirazol-3,5-disustituído vía desbencilación	231
2.2.1.- Síntesis de poliéteres corona de 1-bencilpirazol -3,5-disustituído	231
2.2.2.- Reacción de desbencilación	235
3.- Síntesis de azacoronandos de pirazol-3,5-disustituído	236
3.1.- Síntesis de azaésteres de 1-metilpirazol-3,5-disustituído	236
3.2.- Síntesis de azaéteres de 1H-pirazol-3,5-disustituído	239
3.2.1.- Síntesis de precursores bencilados	239
3.2.2.- Reacción de desbencilación	241

4.- Síntesis de podandos de 1H-pirazol-3,5-disustituído portadores de eslabones de 2-hidroximetil-piridina	241
5.- Estudio mediante ¹³C-RMN de la formación de complejos mono- y dinucleares	243
5.1.- <i>Formación de complejos mononucleares en medio neutro</i>	243
5.2.- <i>Formación de complejos binucleares en medio básico</i>	244
5.2.1.- <i>Desprotonación del anillo de pirazol</i>	244
5.2.1.- <i>Complejación con cinc</i>	245
6.- Formación de complejos binucleares de cobre	246
Conclusiones	248
Bibliografía	261
Apéndice	

INTRODUCCION

1.-JUSTIFICACION DEL TRABAJO: RECEPTORES DINUCLEARES DE COBRE CAPACES DE MIMETIZAR LA ACCION DE METALOENZIMAS INVOLUCRADAS EN PROCESOS DE NEUROTRANSMISION

El diseño racional de fármacos se fundamenta en el conocimiento de las complejas interacciones substrato-receptor que intervienen en un determinado proceso biológico¹.

La Química Supramolecular, que ha sido definida como la "Química del enlace intermolecular", al moverse en un campo interdisciplinar (Química Orgánica, Física, Inorgánica y Analítica) puede contribuir de forma óptima al conocimiento de estas interacciones, aportando receptores sintéticos de estructura simplificada capaces de "mimetizar" la función específica de algunas enzimas, contribuyendo así al esclarecimiento de los mecanismos a través de los cuales tienen lugar determinados procesos biológicos².

Las investigaciones sobre metaloenzimas han experimentado un auge extraordinario en los últimos años³. De estos estudios se concluye que la actividad específica de estas especies está íntimamente relacionada con la estructura de sus **centros activos**. Dichos centros se caracterizan por contener cantidades estequiométricas de uno ó varios elementos metálicos, y son considerados como complejos de coordinación en los cuales los metales están unidos de forma estratégica a determinados ligandos.

La relación entre las propiedades de algunos complejos de coordinación de tipo sintético y las observadas en determinadas metaloenzimas, ha permitido a los químicos orgánicos el diseño y preparación de especies de bajo peso molecular capaces de realizar transformaciones similares a las que ocurren en los seres vivos⁴.

El trabajo de investigación correspondiente a esta Tesis Doctoral, que se ha desarrollado en el Instituto de Química Médica de Madrid, se ha dirigido prioritariamente a la modelización, síntesis y estudio de receptores dinucleares de metales de transición con capacidad potencial para mimetizar la acción enzimática de monooxigenasas tales como la **tirosinasa**, **tirosina**

hidroxilasa y dopamina- β -hidroxilasa, que tienen la propiedad de introducir átomos de oxígeno en substratos orgánicos derivados de tirosina.

La biosíntesis de noradrenalina a partir de tirosina transcurre en tres etapas de reacción, de las cuales la primera (hidroxilación de tirosina a dopa) es la más vulnerable por ser limitante de la velocidad del proceso global⁵ (figura 1).

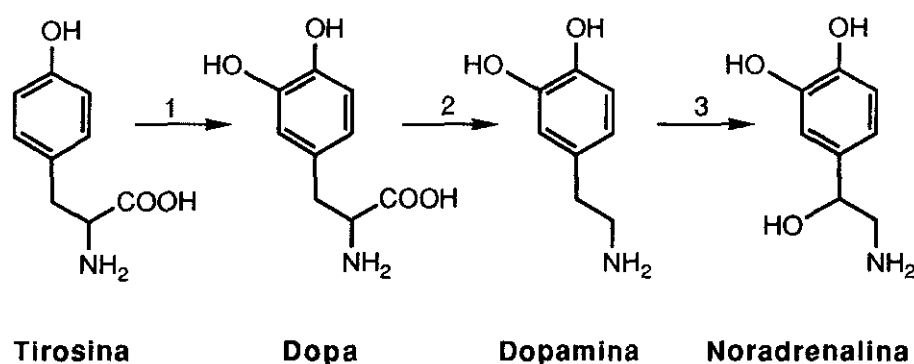


Figura 1

En la anterior secuencia de reacciones, los procesos 1 y 3 son catalizados, respectivamente, por dos metaloenzimas: **tirosina hidroxilasa y dopamina- β -hidroxilasa**.

La tirosina hidroxilasa es una metaloenzima que cataliza la transformación de tirosina a dopa, mediante un proceso de hidroxilación en posición α al grupo fenólico de la tirosina que da lugar al agrupamiento catecol, característico de las estructuras de dopa, dopamina y noradrenalina.

La dopamina- β -hidroxilasa cataliza el siguiente proceso de hidroxilación de la cadena alifática de dopamina que configura la estructura definitiva de la noradrenalina.

La estructura del centro activo de la tirosina hidroxilasa es una incógnita que está por resolver^{3a}. Sin embargo, se conoce bastante bien el centro activo de la tirosinasa, que como es sabido interviene en la formación

de pigmentos de melanina catalizando tanto el proceso de hidroxilación de fenoles a catecoles como su posterior oxidación a quinonas⁶.

Se ha demostrado que los centros activos de la tirosinasa y las hemocianinas son muy parecidos y están formados por un agrupamiento binuclear de tipo $\text{Cu}^{2+}\text{-Cu}^{2+}$, susceptible de experimentar procesos de oxido-reducción a $\text{Cu}^+\text{-Cu}^+$ y de enlazar una molécula de O_2 entre los dos átomos de cobre, dando lugar a un centro activo de μ -peroxodicobre(II) común a la oxihemocianina y oxirosinasa. Es interesante señalar que mientras en la hemocianina el proceso de fijación de O_2 es reversible, en la tirosinasa no lo es, interviniendo activamente en el proceso de hidroxilación de tirosina a dopa^{3b}(figura 2).

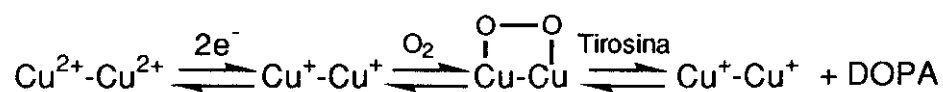


Figura 2

Por las razones anteriormente expuestas, cabe suponer que los centros activos de tirosinasa y tirosina hidroxilasa tengan aspectos estructurales comunes.

Por otra parte, existen numerosas evidencias de que no sólo la tirosinasa, sino también la dopamina- β -hidroxilasa, contiene agrupamientos binucleares de Cu(I) responsables de la incorporación de oxígeno en substratos orgánicos⁷⁻⁹. Estos centros metálicos en presencia de ascorbato (un donador de hidrógeno fisiológicamente específico) son capaces de enlazar la molécula de O_2 , introduciendo posteriormente uno de los átomos de oxígeno en forma de hidroxilo, en el carbono $\text{C}(\beta)$ de la cadena alifática de la dopamina¹⁰. Por otra parte se ha demostrado que su acción enzimática es inhibida por agentes quelatantes de cobre^{3c}.

En esta dirección, aprovechando nuestra experiencia anterior en síntesis de receptores heteroaromáticos de pirazol 3,5-disustituído de grandes cavidades macrocíclicas, esta Tesis Doctoral se ha dirigido a la

búsqueda de macrociclos de pirazol 3,5-disustituído protón ionizables de 26 miembros (I), capaces de desprotonarse en medio básico para dar lugar a ligandos portadores de dos eslabones pirazolato (II) situados a una distancia óptima para formar complejos mono y dinucleares de de Cu(II) (III) y (IV), potencialmente capacitados para mimetizar el centro activo de la tirosinasa y dopamina- β -hidroxilasa (figura 3).

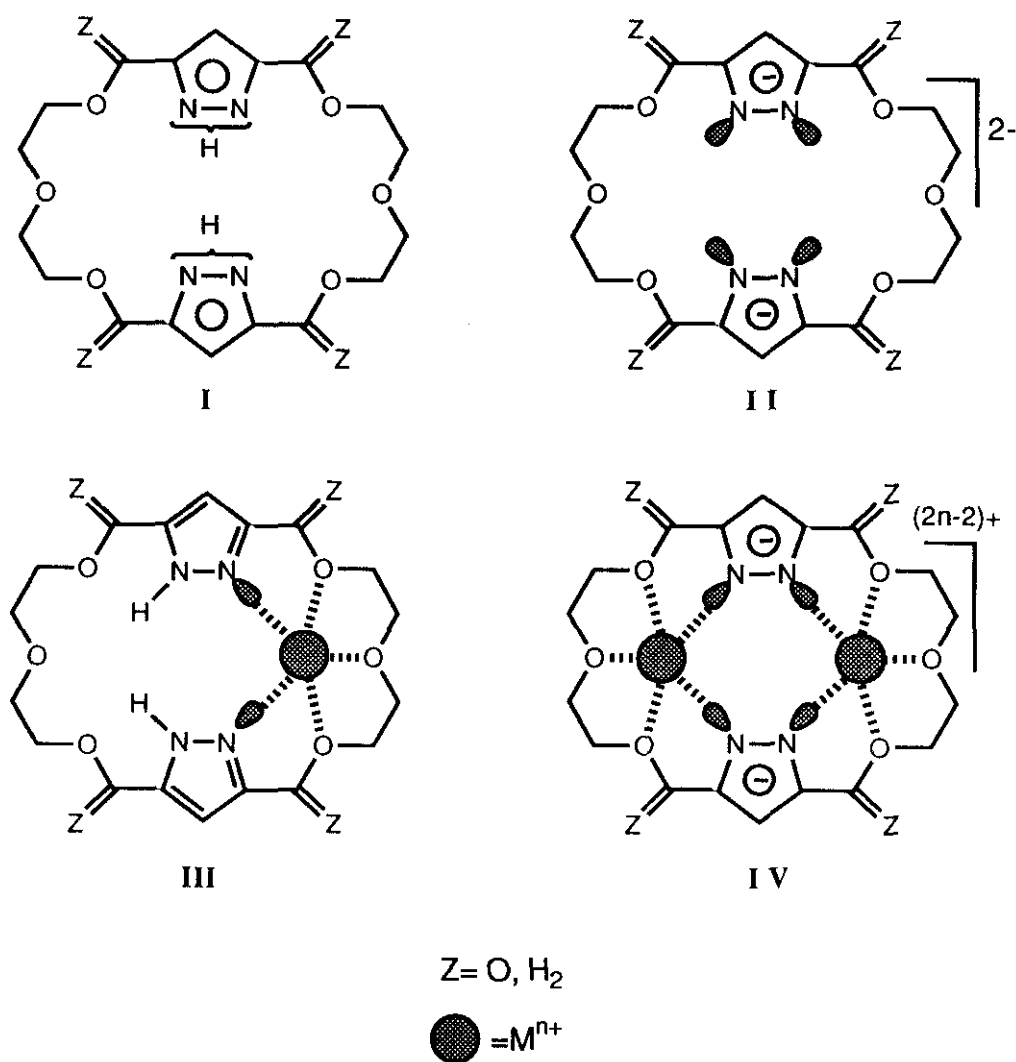
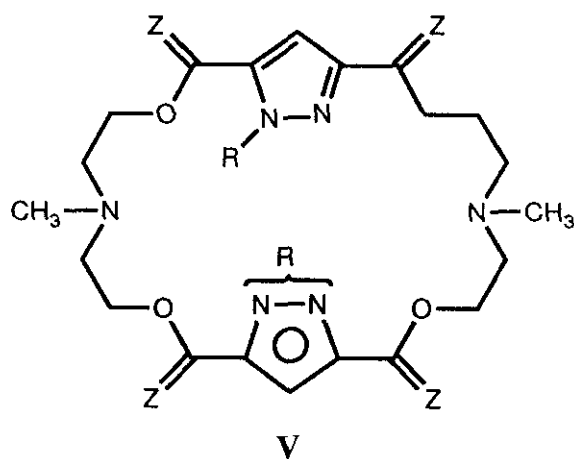


Figura 3

En la fase final del trabajo se ha iniciado una nueva ruta de síntesis de azaésteres ($Z=O$) y azaéteres ($Z=H_2$) corona de fórmula general **V** ($R=CH_3$, H) contruídos con eslabones de 1-metil y 1H-pirazol-3,5-disustituído y cadenas de N-metil-dietanolamina (figura 4).



$Z = O, H_2$

$R = CH_3, H$

Figura 4

La gran inestabilidad que muestran los receptores protón-ionizables de estructura **V** ($Z=O$, $R=H$) nos ha impedido estudiar convenientemente tanto la síntesis como su capacidad de complejación frente a metales de transición. Sin embargo se ha llevado a cabo un interesante estudio de complejación con urea en medio neutro a partir de receptores isómeros de 26 miembros de carácter asimétrico **V** ($Z=O$, $R=CH_3$).

El trabajo de investigación contenido en esta memoria abre una interesante vía sintética de receptores macrocíclicos complejantes de $Zn(II)$, $Cu(I)$ y $Cu(II)$ que, en trabajos posteriores puede conducir al descubrimiento de nuevos modelos sintéticos capaces de mimetizar no sólo el centro activo de las citadas monooxigenasas, sino también el de la **superóxido dismutasa**⁴.

2.- MODELIZACION DE METALOENZIMAS BINUCLEARES DE COBRE.

2.1.-Conceptos generales. Modelizacion de centros activos.

Las metaloproteínas son productos naturales caracterizados por contener cantidades estequiométricas de uno ó varios elementos en su forma biológicamente activa. En la figura 5 se recogen algunos de los tipos de metaloproteínas que han sido estudiados más extensamente, clasificados de acuerdo con las diferentes funciones que llevan a cabo en los seres vivos.

Como puede observarse, existe una relación entre la función biológica desarrollada y el tipo de ión metálico presente, habiéndose demostrado que su presencia es imprescindible para llevar a cabo procesos tan importantes como la fijación de electrones (Fe, Cu); unión, fijación y activación de sustratos (catálisis) (Mg, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Mo) y transporte de oxígeno molecular (Fe, Cu)⁴.

La mayor parte del trabajo realizado en el campo de la modelización de centros activos se centra en el aislamiento e identificación de la metaloproteína. Una vez se dispone de suficiente cantidad de ésta en estado puro, la estrategia a seguir es la indicada a continuación¹¹.

1) Medida de las propiedades físicas y caracterización de los componentes del centro activo.

2) Preparación de ligandos de bajo peso molecular ó de los complejos correspondientes, aprovechando la presencia del metal como plantilla para dirigir el proceso.

3) Comparación entre las propiedades físico-químicas de los complejos con las conocidas para el centro activo.

Los modelos sintéticos preparados deben ser especies de bajo peso molecular, fácilmente aislables y con una disposición de los átomos similar a la observada alrededor de los iones metálicos en el centro activo. Los ligandos empleados han de ser similares a los presentes en los aminoácidos con potencial actividad complejante (Tabla 1).

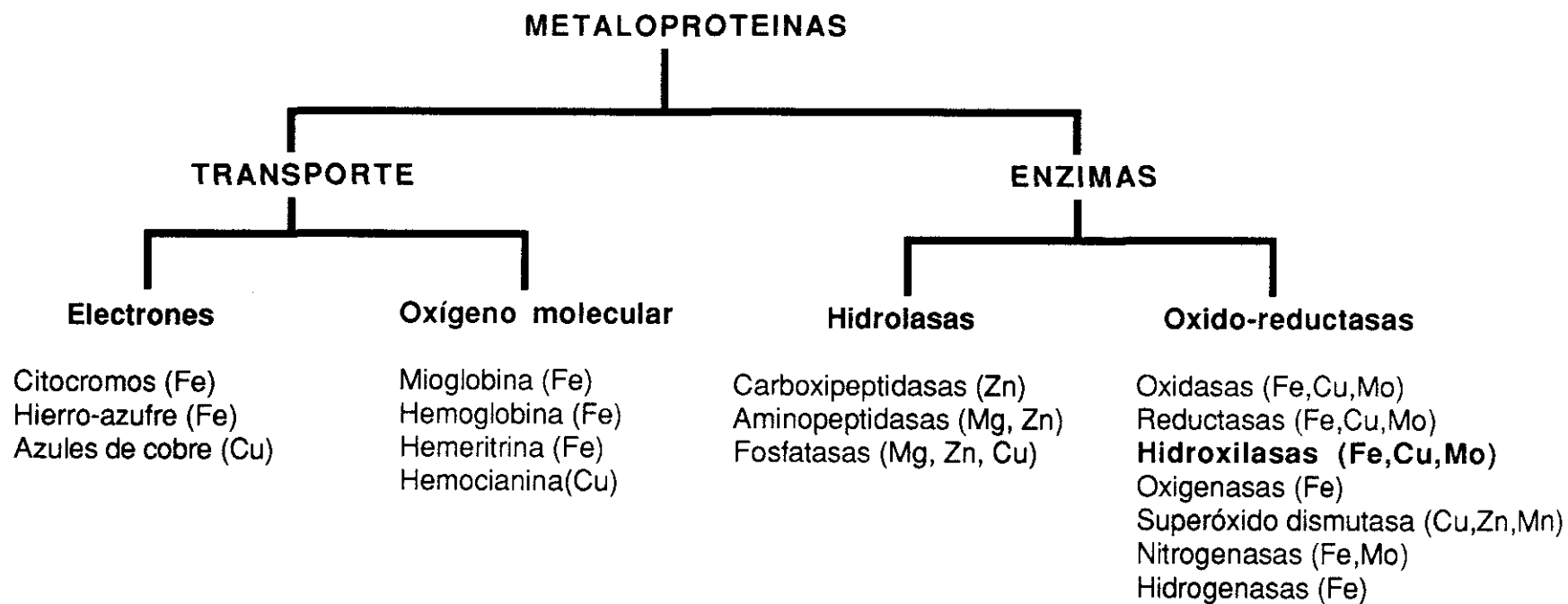

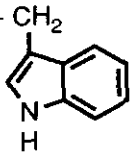
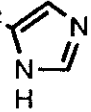


Figura 5

Tabla 1

Atomo coordinante	Aminoácido	Cadena ligante
O	Serina	-CH ₂ OH
	Treonina	-CH(CH ₃)OH
	Tirosina	-CH ₂ - 
	Acido aspártico	-CH ₂ COOH
	Acido glutámico	-CH ₂ CH ₂ COOH
N	Lisina	-(CH ₂) ₄ NH ₂
	Arginina	-(CH ₂) ₃ -NHC(=NH)NH ₂
	Triptófano	-CH ₂ - 
	Histidina	-CH ₂ - 
O,N	Asparagina	-CH ₂ CO-NH ₂
	Glutamina	-CH ₂ CH ₂ CONH ₂
	Cisteína	-CH ₂ SH
	Metionina	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃

Como es lógico, estos "análogos sintéticos" no pueden reproducir los efectos inducidos por el entorno del centro activo sobre sus propiedades, debido a que éstos vienen determinados por la disposición adoptada por las cadenas peptídicas en la conformación activa de la macromolécula. No obstante presentan un gran interés, ya que permiten obtener una valiosa información sobre tres aspectos fundamentales:

- Propiedades intrínsecas del centro activo.
- Conocimiento de la estructura más sencilla capaz de llevar a cabo la función biológica.
- Establecer la importancia de los efectos debidos al entorno del centro activo en las propiedades de éste.

2.2.- El centro activo de la metaloenzima tirosinasa.

Como se ha citado anteriormente, la metaloenzima **tirosinasa** interviene en los procesos de formación de pigmentos de melalina mediante la hidroxilación del grupo fenol a catecol (actividad creolásica), por lo que está capacitada para llevar a cabo la transformación de tirosina a dopa^{3b}.

Mediante estudios espectroscópicos y químicos se ha podido comprobar que el centro activo de esta monooxigenasa es muy similar al encontrado en las hemocianinas¹², proteínas implicadas en el transporte de oxígeno molecular en moluscos y artrópodos ¹³ y consiste en un centro de coordinación binuclear de cobre en el cual cada uno de los átomos metálicos se encuentra unido a tres imidazoles pertenecientes a sendos restos de histidina.

La geometría y composición de este centro activo no se conocieron hasta 1980, cuando fue aplicada la técnica EXAFS (espectroscopía de absorción de rayos X) al estudio de esta estructura¹⁴. Su elucidación estructural se completó en 1984 a partir de un estudio mediante difracción de rayos X de la forma reducida de la metaloproteína ¹⁵(figura 6).

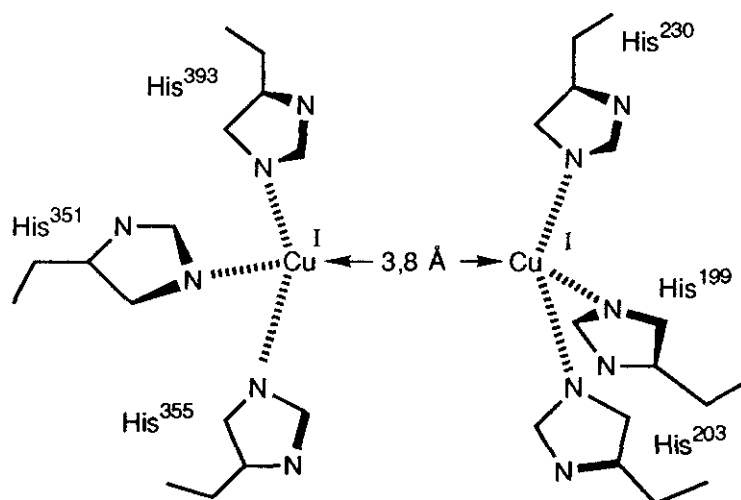
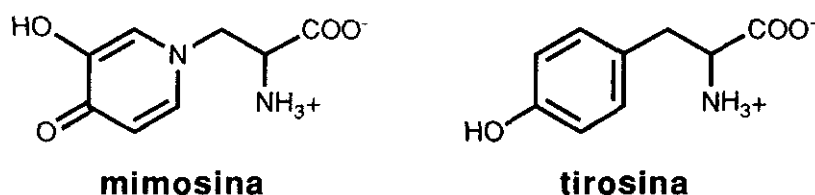


Figura 6

la oxihemocianina^{12,18}. El proceso tiene lugar mediante la complejación directa del sustrato en el centro activo dinuclear de cobre y ha sido confirmado mediante estudios espectrofotométricos, por la aparición de una banda de absorción a 425 nm, asignable a una transición de transferencia de carga entre el grupo fenolato presente en la mimosina y los iones Cu^{2+} del centro activo.



Asimismo se han realizado estudios de complejación competitiva entre los dos inhibidores citados, comprobándose que tanto el análogo del sustrato (mimosina) como el del peróxido (azida) se desplazan mutuamente en competencia por el centro activo. Durante este proceso se ha podido observar la formación de un intermedio ternario en el cual se encuentran unidas ambas especies simultáneamente a los iones Cu(II) del centro activo¹⁸.

Tomando como base los estudios de inhibición competitiva, se ha propuesto que la hidroxilación de fenoles y posterior oxidación a quinona, tiene lugar a través del mecanismo indicado en la figura 8.

Como puede observarse, el sustrato fenólico se coordina inicialmente en la posición axial de uno de los átomos de cobre presentes en la oxitirosinasa. A continuación tiene lugar un cambio estructural a través de un intermedio de tipo bipirámide trigonal, que trae como consecuencia la hidroxilación del anillo aromático en posición orto por parte del grupo peroxo complejoado. Finalmente, la pérdida de una molécula de agua y la oxidación del o-difenol complejoado a o-quinona libera un centro activo binuclear en forma reducida (Cu^+-Cu^+), que a continuación compleja otra molécula de O_2 para regenerar la oxitirosinasa en su estado inicial.

Aunque no se dispone de oxihemocianina en estado cristalino, se ha podido comprobar mediante estudios espectrofotométricos que su centro activo posee dos átomos de cobre(II) unidos a una molécula de oxígeno cuyo estado de oxidación se corresponde con el anión peróxido. Por otra parte, la geometría de cada unidad de coordinación es tetragonal y existe un ligando endógeno ($R-O^-$) entre ellos, lo que provoca la aparición de un fuerte acoplamiento antiferromagnético dentro de un conjunto con carácter diamagnético¹⁶ (figura 7).

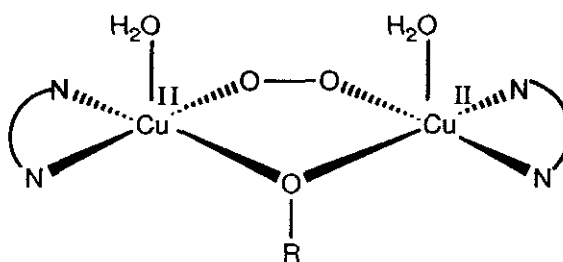


Figura 7

Mediante estudios espectrofotométricos de los centros activos en oxihemocianina y oxitirosinasa se ha demostrado que el anión azida desplaza al grupo peroxo complejoado. A partir de las velocidades de desplazamiento se deduce que el centro activo de la oxitirosinasa es considerablemente más accesible a la llegada de ligandos externos¹⁷. En este hecho reside la diferente actividad biológica de estas dos metaloenzimas ya que, mientras la hemocianina lleva a cabo una complejación reversible de oxígeno (actividad transportadora), la tirosinasa puede complejar sustratos orgánicos y realizar una función catalítica.

Por otra parte, se ha demostrado que determinados análogos estructurales como la mimosina también desplazan el grupo peroxo presente en el centro activo de la oxitirosinasa, no ocurriendo lo mismo en el caso de

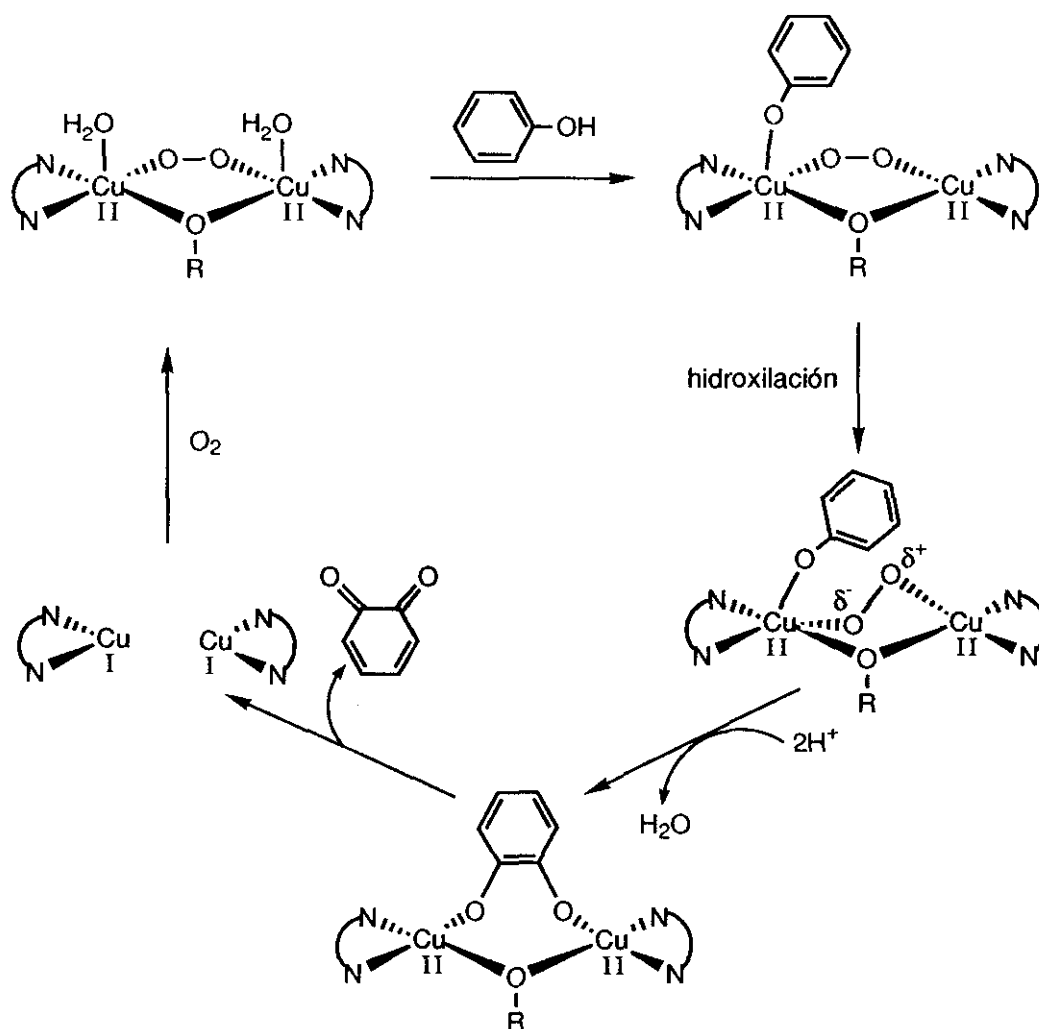


Figura 8

2.3.- Modelos sintéticos de tirosinasa.

2.3.1.-REQUERIMENTOS ESTRUCTURALES.

Tomando como base los datos conocidos sobre el centro activo de la enzima, se han definido las condiciones estructurales mínimas que deben cumplir sus análogos sintéticos.

a) Deben ser ligandos poseedores de 4 a 6 átomos de nitrógeno electrodonadores, agrupados en dos centros de coordinación de tipo simétrico ó asimétrico, capaces de complejar cada uno de ellos un átomo de cobre, de forma que la distancia entre ellos oscile entre 3 y 4 Å.

b) Su estructura ha de ser flexible, con el fin de adaptarse a las variaciones geométricas que ocurren durante el proceso de complejación como consecuencia de los cambios en los estados de oxidación del metal y la unión de los sustratos.

El primer punto a discutir en relación al diseño del receptor sintético es la elección del tipo de átomo donador. Dado que en el centro activo de la enzima cada metal se encuentra unido a tres imidazoles, parece lógico pensar que los nitrógenos de tipo sp^2 serán los más apropiados para construir los modelos; en concreto se han diseñado análogos sintéticos tanto de tipo cíclico como acíclico utilizando aminas, iminas, piridinas, imidazoles, y pirazoles como grupos ligantes.

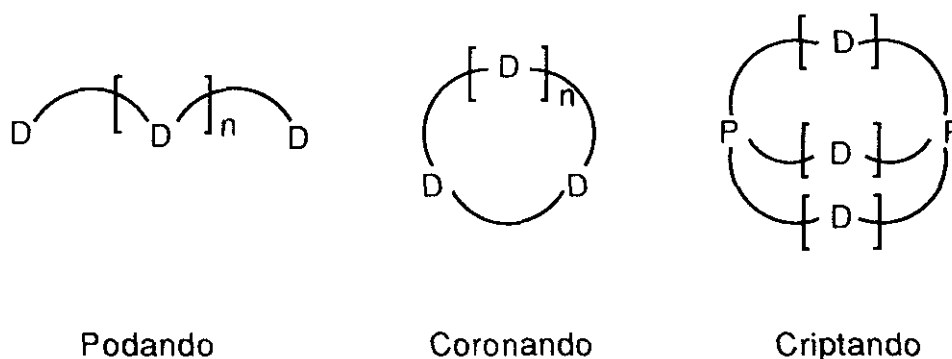
Algunos de los modelos diseñados en base a estos requerimientos estructurales se describen con mayor detalle a continuación.

2.3.2.-RECEPTORES DINUCLEARES DE COBRE DE ORIGEN SINTETICO.

2.3.2.1.- CLASIFICACION DE LOS RECEPTORES.

Se ha llevado a cabo una clasificación general de receptores cíclicos y acíclicos en función de sus características estructurales. Se denominan **coronandos** (compuestos corona) a todos aquellos ligandos monocíclicos que poseen átomos electrodonadores separados entre sí por cadenas hidrocarbonadas de diferente longitud.

Por otra parte, se denominan **podandos** a los ligandos multidentados de estructura acíclica (monodimensional) y **criptandos** a los constituidos por estructuras bicíclicas con simetría esférica (figura 9).



D= átomo electrodonador

P= átomo cabeza de puente

— = cadena hidrocarbonada

Figura 9

Cuando estas estructuras interactúan con iones metálicos dan lugar a la formación de complejos denominados **coronatos**, **podatos** y **criptatos**, respectivamente.

2.3.2.2.- LIGANDOS ACICLICOS (PODANDOS).

La mayor parte de los modelos acíclicos sintetizados como receptores dinucleares de cobre responden a las estructuras generales **VI** y **VII**, reflejadas en la figura 10. En estos compuestos, la distancia entre los dos átomos de cobre está condicionada por un anillo de benceno sustituido en las posiciones 1 y 3. Este anillo cumple simultáneamente dos misiones: actuar como espaciador rígido entre los dos centros metálicos y como sustrato aromático capaz de experimentar reacciones de monohidroxilación en su posición 2.

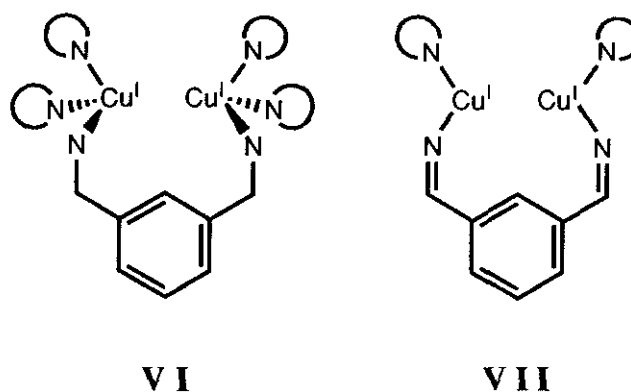


Figura 10

Dado que la incorporación de anillos de imidazol resulta difícil desde el punto de vista sintético, han sido muchos los autores que han sustituido este anillo aromático por otros heterociclos en la preparación de complejos binucleares de cobre. Así, por ejemplo, K.D. Karlin y cols¹⁹ han sintetizado el ligando **VIII**, que posee dos centros de complejación formados cada uno de ellos por dos átomos de nitrógeno de tipo piridínico y uno amínico. En presencia de dos equivalentes de cobre(I) tiene lugar la formación del complejo binuclear **IX**.(figura 11).

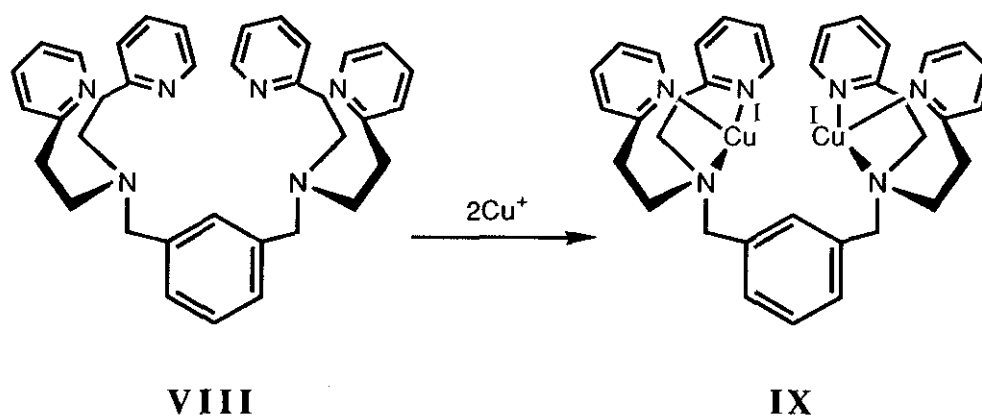


Figura 11

Basándose en la estructura VII, Casella y cols²⁰ han preparado una nueva serie de ligandos en los cuales participan átomos de nitrógeno de tipo imínico y anillos de imidazol pertenecientes a restos de histitina. Un ejemplo lo constituye el compuesto X, capaz de formar el complejo binuclear XI en presencia de dos equivalentes de Cu⁺ (figura 12).

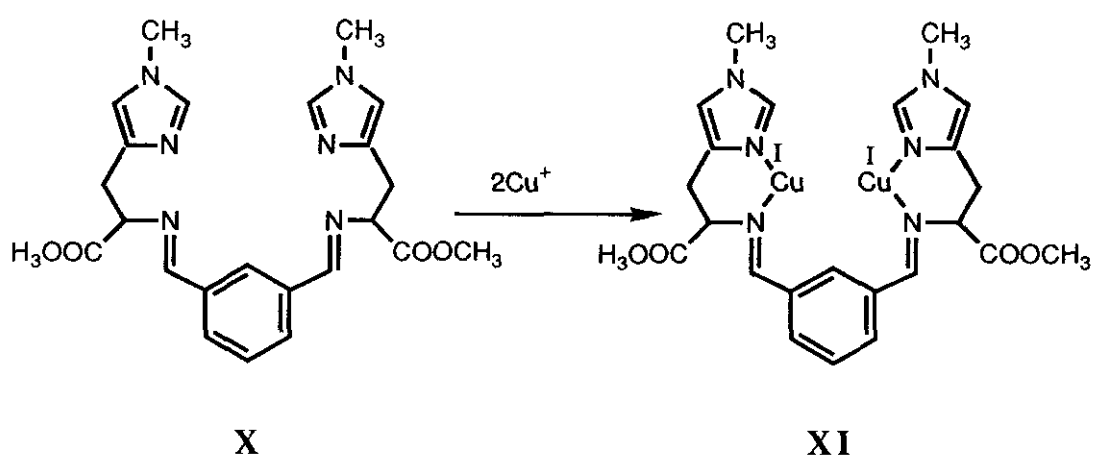


Figura 12

En estos compuestos, la novedad más importante desde el punto de vista estructural es la utilización de sólo dos átomos de nitrógeno electrodonadores por cada ión Cu⁺ complejoado.

Los ligandos XII y XIV, que están estructuralmente relacionados con los compuestos VIII y X, han sido recientemente preparados por Sorrell y cols²¹. En ellos los átomos de cobre son complejados por átomos de nitrógeno pertenecientes a anillos de 1-metil-imidazol sustituidos en la posición 2.(figura 13).

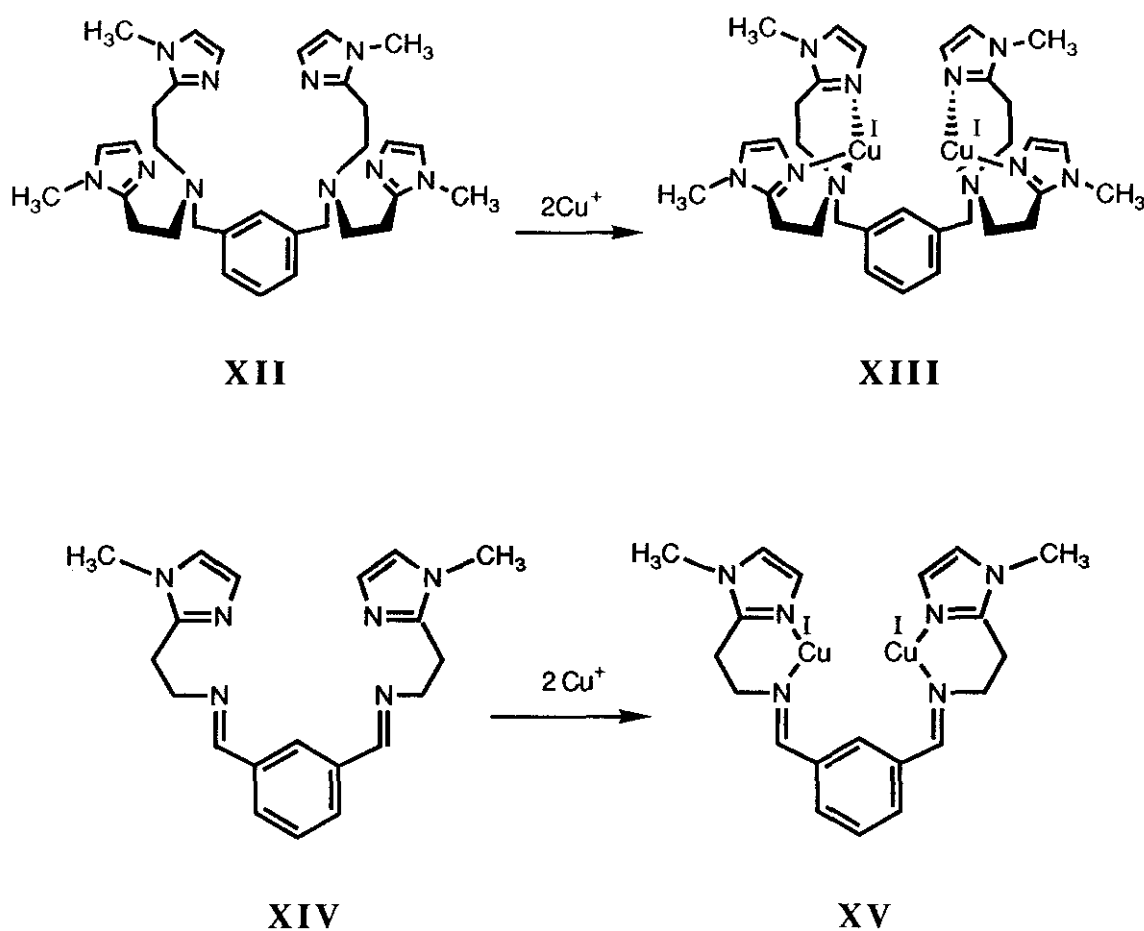


Figura 13

Como puede observarse en la figura 8, se ha propuesto que la enzima tirosinasa utiliza preferentemente uno de los átomos de cobre(I) en el proceso de complejación previo a la hidroxilación del anillo fenólico. Con el fin de simular este comportamiento, Karlin y cols²² han preparado el ligando binuclear de tipo asimétrico **XVI**. En el complejo **XVII**, los átomos de cobre se sitúan en dos diferentes lugares de coordinación con geometría trivalente (figura 14).

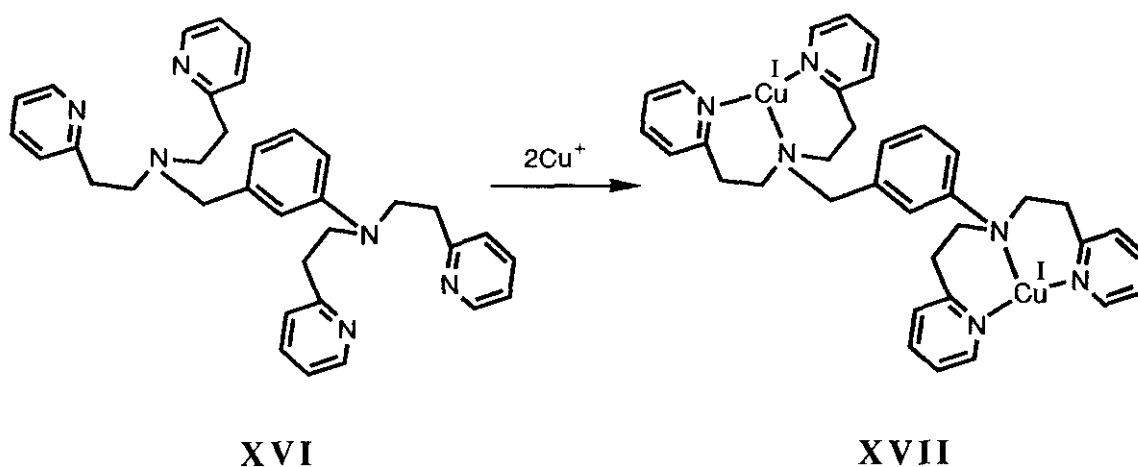


Figura 14

Recientemente, Réglier y cols.²³ han descrito la síntesis del ligando binuclear de Cu^+ **XIX**, en el cual, a diferencia de los descritos anteriormente, se introduce como espaciador aromático el grupo bifenilo (figura 15).

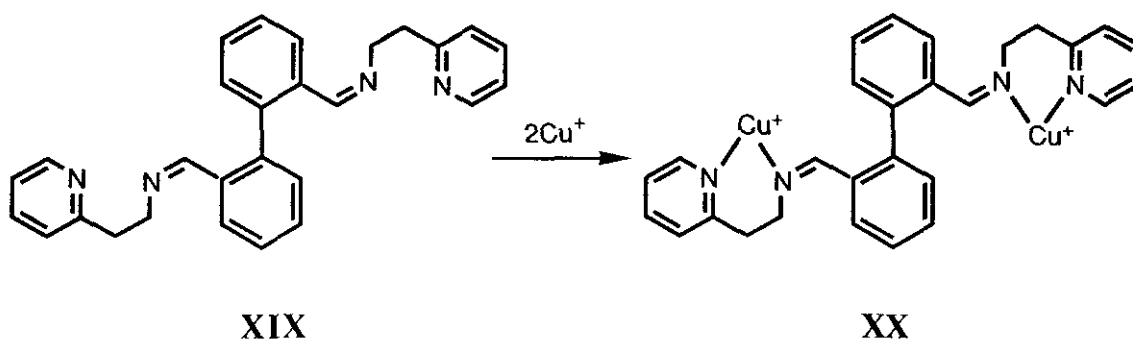


Figura 15

MIMETIZACION DEL MECANISMO DE ACCION DE LA TIROSINASA.

Los complejos binucleares de Cu^+ poseedores de unidades de benceno-1,3-disustituído (estructuras **VI** y **VII**) dan lugar, en presencia de oxígeno molecular, a aductos oxigenados de Cu^{2+} no aislables, en los cuales

la molécula complejada se encuentra en forma de anión peroxo. Estos intermedios evolucionan mediante un ataque electrófilo al anillo aromático, para dar lugar a complejos en los cuales el anillo bencénico aparece sustituido en la posición 2 por un grupo hidroxilo, siguiendo el mecanismo indicado en la figura 16.

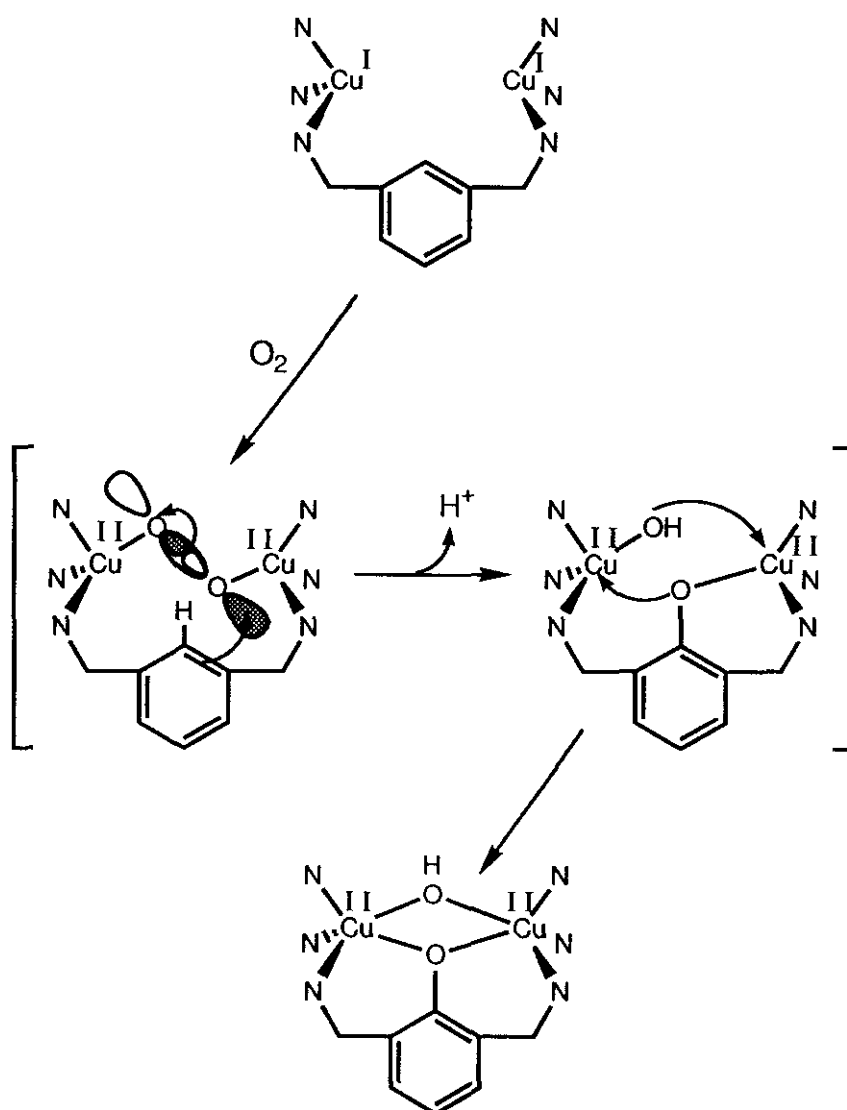


Figura 16

El empleo de $^{18}\text{O}_2$ ha demostrado que uno de los átomos de oxígeno de la molécula complejada se introduce en el anillo aromático, mientras que el otro se elimina en forma de agua. Aunque este hecho indica que el proceso tiene lugar de manera similar al llevado a cabo por la enzima¹¹, la mimetización de su mecanismo de acción es relativa, ya que el proceso de hidroxilación tiene lugar dentro de la misma estructura del complejo.

Sin embargo, se ha descrito que el complejo binuclear **XX** puede llevar a cabo la transformación $\text{fenol} \Rightarrow \text{catecol} \Rightarrow \text{quinona}$, mediante la formación previa del correspondiente aducto oxigenado de Cu^{2+} y posterior reacción con 2,4-ditercbutil-fenol (DTBP) en presencia de trietilamina como aceptor de protones, según se indica en la figura 17.

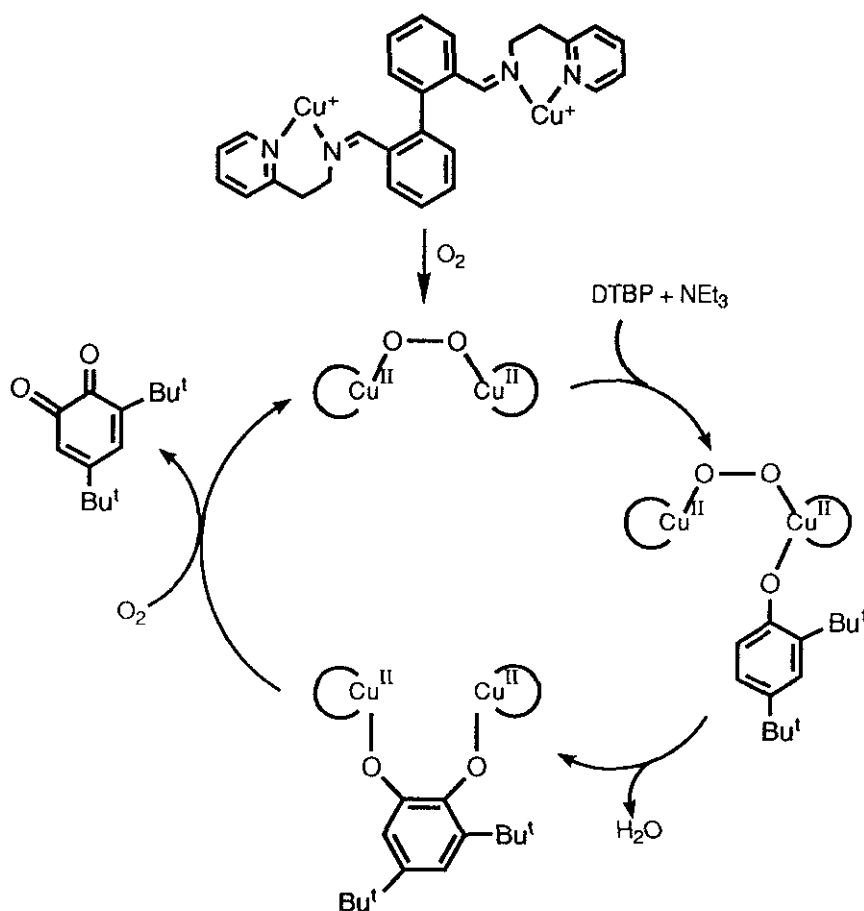


Figura 17

2.3.2.3.- RECEPTORES MACROCICLICOS.

Los receptores dinucleares de carácter macrocíclico permiten disponer, dentro de una misma estructura, de centros de complejación estratégicamente situados capaces no sólo de complejar iones metálicos, sino también de interaccionar selectivamente con sustratos orgánicos. Esto es debido a que en estos complejos, la distancia y disposición espacial de los cationes puede ser controlada a través del diseño racional del ligando. De esta manera, se han estudiado fenómenos tan importantes como los acoplamientos magnéticos, transferencias electrónicas, modificaciones en las propiedades oxido-reductoras de los iones y complejación selectiva de moléculas orgánicas, en función de sus grupos enlazantes y de la distancia entre los iones metálicos.

En el caso concreto de receptores dinucleares de iones metálicos de tipo mono y polimacrocíclico, se ha llevado a cabo una clasificación basada en el número de cadenas puente utilizadas en la construcción de la estructura así como en la diferente disposición que pueden adoptar dentro de ellas los iones complejados²⁴(figura 18).

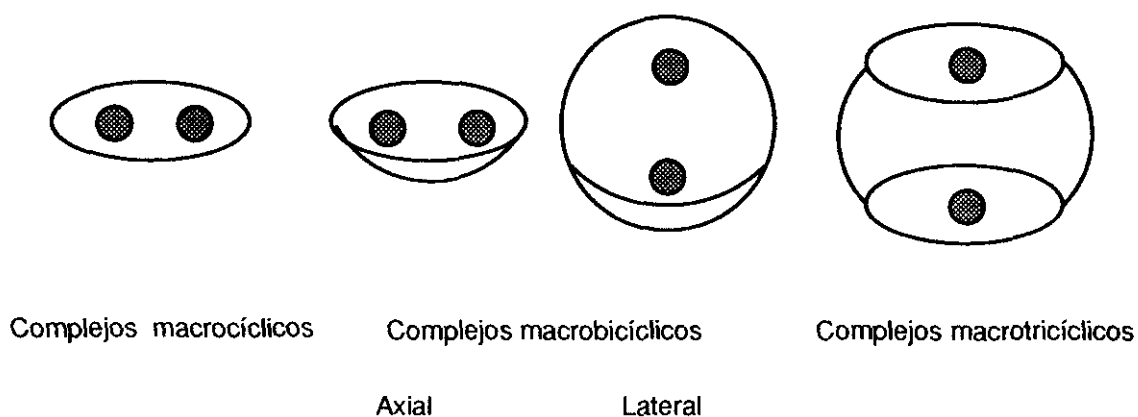


Figura 18

En la figura 19 se indican esquemáticamente los procesos de formación de este tipo de complejos a partir de receptores macrocíclicos (coronandos) **XXI** y macrobícíclicos (criptandos) **XXIV**, respectivamente.

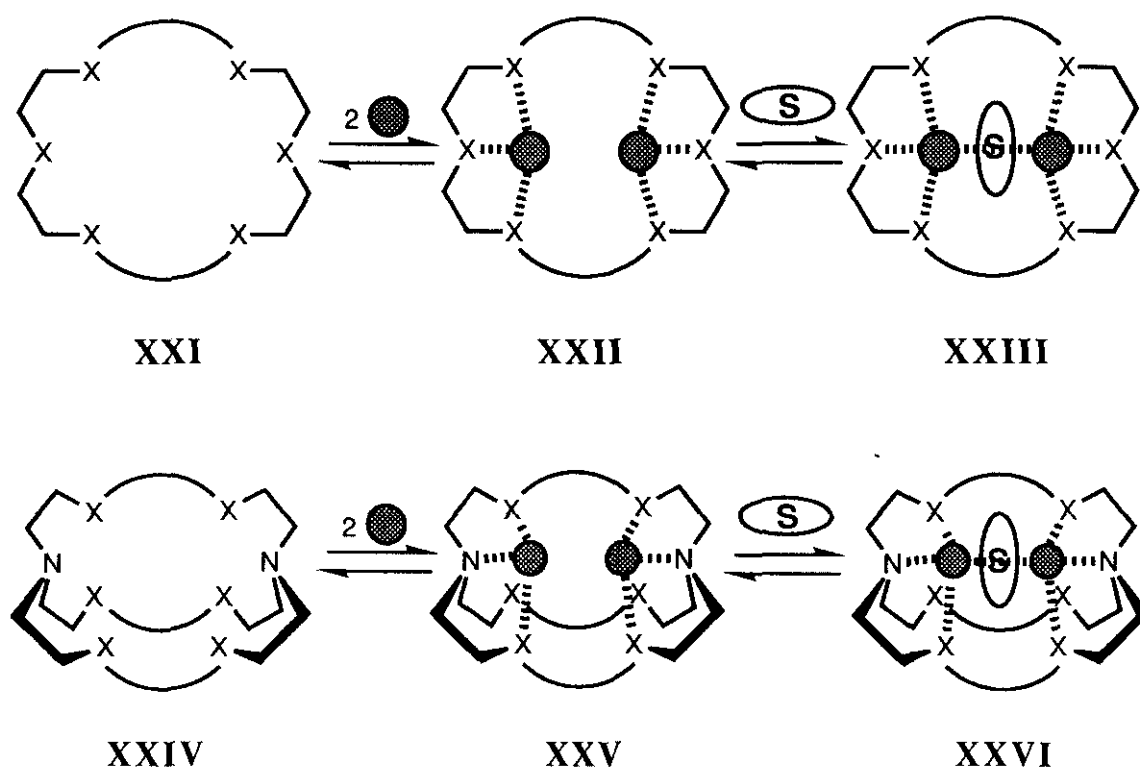


Figura 19

Tomando como base la estructura general **VII**, Martell y cols^{9,25} han diseñado el receptor macrocíclico **XXVII**, el cual, a diferencia de los ligandos acíclicos descritos anteriormente, no incorpora ningún heterociclo como agente complejante. En el complejo binuclear **XXVIII** los dos átomos de cobre(I) se sitúan en el interior de la cavidad macrocíclica coordinados cada uno de ellos a dos átomos de nitrógeno sp^2 de tipo imínico y a uno sp^3 perteneciente a una amina secundaria (figura 20).

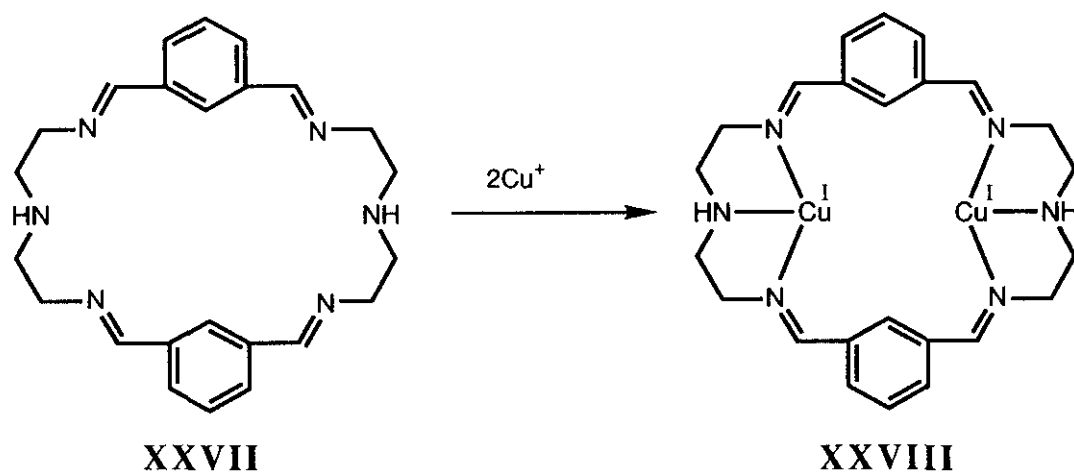


Figura 20

El complejo **XXVIII**, en presencia de oxígeno molecular da lugar al aducto oxigenado **XXIX**, en el cual ha tenido lugar la hidroxilación de uno de los anillos aromáticos siguiendo un mecanismo similar al descrito anteriormente en el caso de los ligandos acíclicos (figura 21).

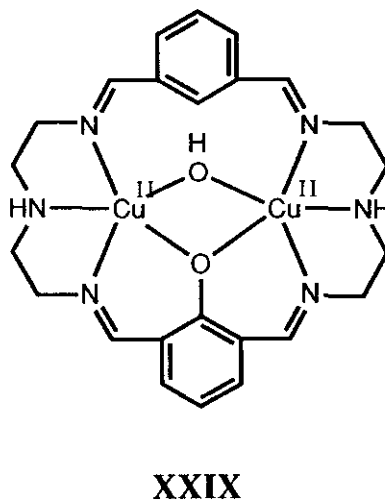


Figura 21

La existencia de un puente endógeno que une los átomos de cobre en los centros activos de hemocianina y tirosinasa, queda confirmada por el carácter diamagnético observado en sus correspondientes peroxo y azido-derivados¹⁷. Dadas las características magnéticas que presentan los complejos binucleares de cobre(II), parece poco probable que la presencia de un sólo puente de tipo peroxo ó azida aporte el acoplamiento antiferromagnético necesario para dar lugar a un centro activo de carácter diamagnético¹¹.

La determinación estructural del centro activo de la hemocianina en su forma reducida ¹⁵(ver esquema 6), demostró que los dos átomos de cobre están unidos únicamente a restos de histidina. Esto indica que el puente oxigenado responsable del acoplamiento antiferromagnético debe ser de tipo hidroxó¹⁶, en contra de las hipótesis iniciales que apuntaban hacia la existencia de puentes de tipo fenolato ó alcóxido, procedentes los primeros de restos de tirosina y los segundos de serina ó treonina¹². Sin embargo, resulta de gran interés destacar los estudios llevados a cabo con el fin de profundizar en el conocimiento de la naturaleza de esta unión.

Por esta razón, a continuación se resumen algunas de las investigaciones sobre el efecto inducido por la inserción de especies tales como los iones azida, hidróxido y alcóxido, en las propiedades magnéticas de complejos binucleares de cobre(II) de tipo macrocíclico.

A) μ -AZIDOCOMPLEJOS.

M. Nelson y cols²⁶. han sintetizado el complejo binuclear de Pb^{2+} XXX, que por transmetalación en presencia de azida de sodio da lugar al coronato binuclear de cobre(II) XXXI. Los estudios estructurales y magnéticos han determinado que en este compuesto la distancia entre los iones metálicos es de 6,02Å, presentando un débil acoplamiento antiferromagnético como consecuencia de la formación de un μ -1,3-azidocomplejo (figura 22).

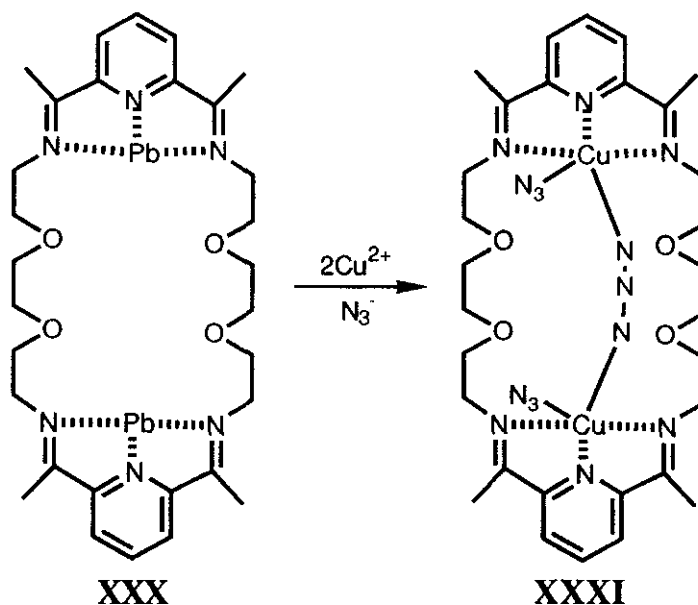


Figura 22

En el bis(μ -1,3-azido)complejo binuclear **XXXII**, sintetizado por Weiss y cols²⁷, se observan modificaciones importantes respecto al descrito anteriormente. Por una parte no existen heterociclos como agentes ligantes y por otra destaca la existencia de átomos de azufre en su estructura, que no aparecen en el centro activo de la metaloproteína. En este compuesto la geometría de coordinación es octaédrica deformada, la distancia entre los iones Cu^{2+} es de 5,145Å y presenta carácter diamagnético como consecuencia de un fuerte acoplamiento antiferromagnético (figura 23).

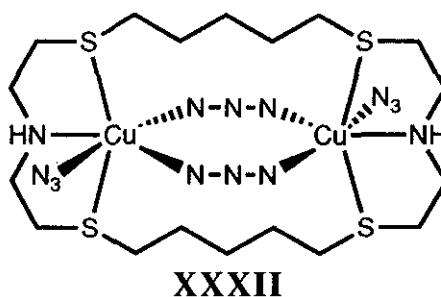


Figura 23

Los tetraazido complejos **XXXIII** y **XXXIV** han sido sintetizados por Lehn y cols²⁸ y están estructuralmente relacionados con el compuesto **XXXII**. En ambos casos los iones Cu^{2+} están contenidos dentro de la estructura macrocíclica, unidos por agrupamientos ONO y NNN, respectivamente, como agentes ligantes y situados en los polos de las correspondientes cavidades. En el primero de ellos la distancia entre los átomos de cobre es de $3,16\text{\AA}$, cercano al observado en el centro activo de la oxihemocianina ($3,7\text{\AA}$)¹⁴ y la geometría de coordinación es octaédrica, presentando un fuerte acoplamiento ferromagnético. En el segundo la distancia entre los iones metálicos es de $5,97\text{\AA}$ y se sitúan en un entorno con geometría de pirámide cuadrada. No se observa acoplamiento magnético (figura 24).

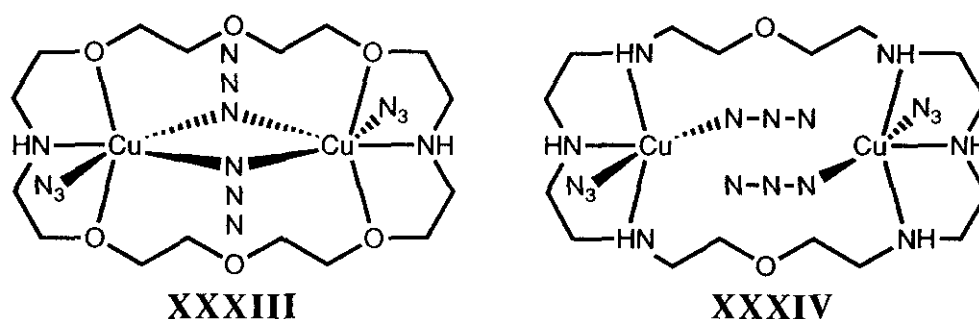


Figura 24

B) μ -HIDROXOCOMPLEJOS.

El compuesto **XXXV** está estructuralmente relacionado con el **XXXI** y ha sido sintetizado de manera similar²⁹, sustituyendo el anión azida por el hidróxido (figura 25).

En este compuesto la distancia entre los centros metálicos es de $3,57\text{\AA}$, muy cercana a la encontrada en el centro activo de la metaloenzima, aunque las medidas de susceptibilidad magnética indican que existe sólo un moderado acoplamiento antiferromagnético.

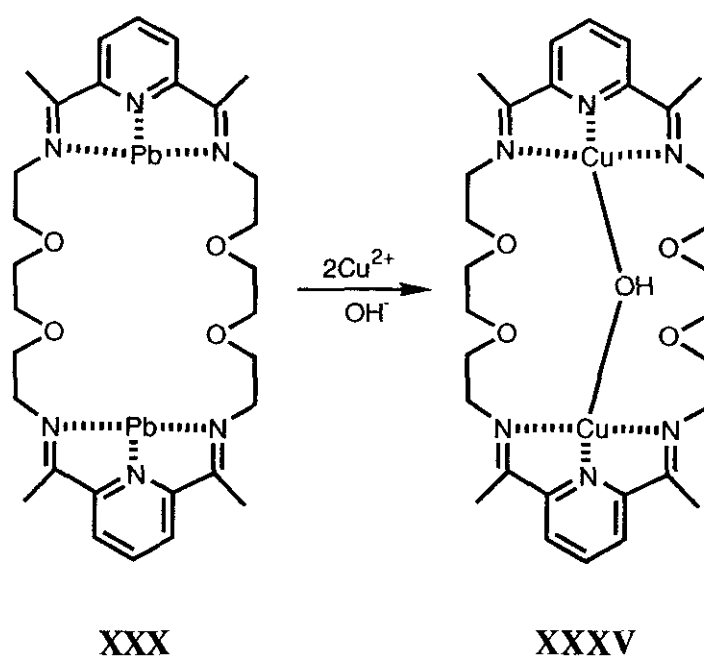


Figura 25

Utilizando también una unidad de tipo 2,6-bis(imino)piridina, Drew y cols³⁰ han sintetizado los metoxo e hidroxocomplejos **XXXVI** y **XXXVII** que presentan un moderado acoplamiento magnético. La estructura cristalina del compuesto **XXXVII** ha sido determinada mediante difracción de rayos X, comprobándose que la distancia entre los iones Cu^{2+} es de 3,145Å. Por tratamiento de **XXXVI** con azida de sodio se obtiene el complejo binuclear **XXXVIII**, en el cual los iones metálicos sufren una fuerte interacción antiferromagnética por la formación de tipo μ -1,1-azido (figura 26).

Basándose en la estructura **XXXVI**, Nelson y cols³¹ han sintetizado complejos binucleares de Cu(I) y Cu(II) de fórmula general **XXXIX**, en los cuales los dos centros metálicos están unidos por un puente de tipo etoxo (figura 27). Estos autores han estudiado tanto las propiedades magnéticas de los complejos de Cu^{2+} como la complejación de oxígeno molecular. Es interesante señalar que, en este caso el heterociclo no participa en la complejación de los iones metálicos, disponiéndose éstos a una distancia que oscila entre 2,80 y 3,35 Å, inferior al encontrado en la metaloenzima.

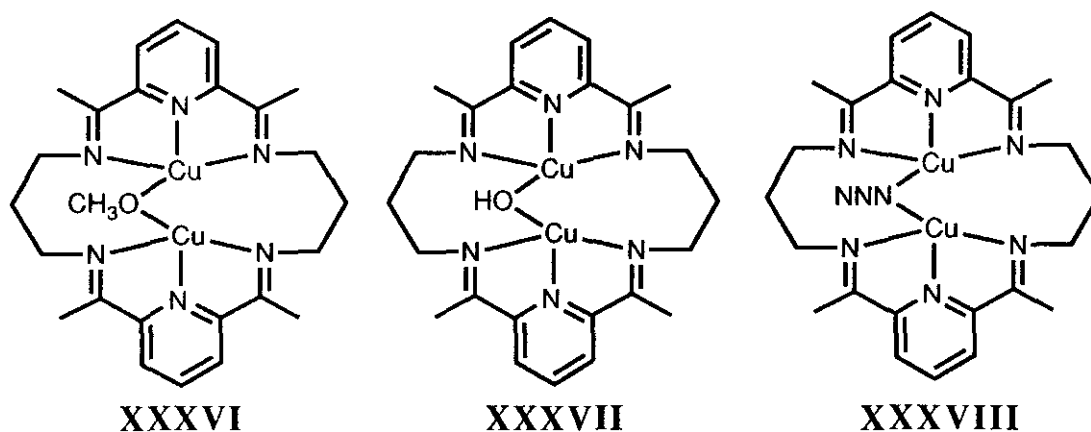


Figura 26

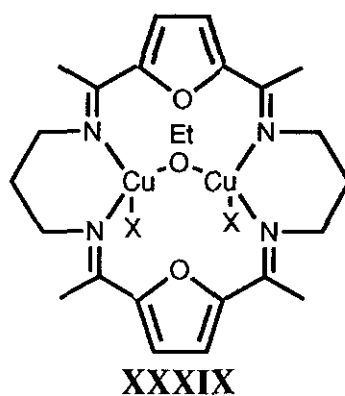


Figura 27

Estos autores han observado que el correspondiente complejo binuclear de Cu(I) adiciona oxígeno con una estequiometría $O_2/Cu_2=0,5/1$, en contraste con la relación molar 1/1 observada en la metaloenzima. Para explicar este resultado, han propuesto un mecanismo de reacción según el cual cada molécula de oxígeno se coordina con cuatro átomos de cobre, como consecuencia de un rápido proceso de dimerización (figura 28).

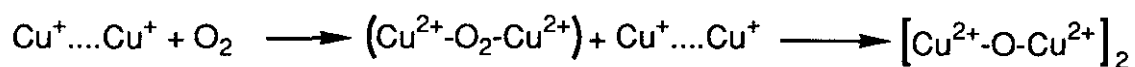


Figura 28

Los complejos binucleares sintetizados por Lippard y cols³² presentan, como novedad más interesante, la introducción de anillos derivados de tropolona como espaciadores. En el "tropocoronato" **XL** los átomos de cobre se encuentran ligados por puentes de tipo metoxo y acetato, presentando un débil acoplamiento antiferromagnético. La geometría de coordinación es tetrahédrica distorsionada, con distancias Cu....Cu de 3,1 Å (figura 29)

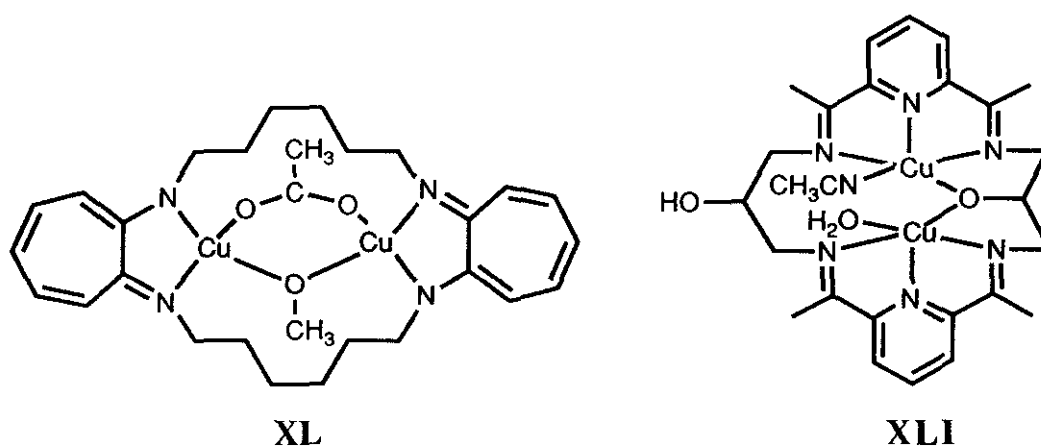
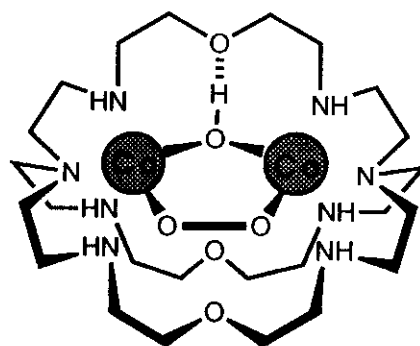


Figura 29

Tomando como base la estructura **XXXVI**, Bailey y cols³³ han introducido grupos hidroxilo en las cadenas hidrocarbonadas. El resultado es la obtención del complejo binuclear **XLI**, en el cual la distancia entre los iones (3,638Å) está determinada por el puente de tipo alcoxo, en una coordinación de tipo pirámide cuadrada. Las medidas de susceptibilidad magnética muestran que existe una débil interacción antiferromagnética entre ellos (Figura 29).

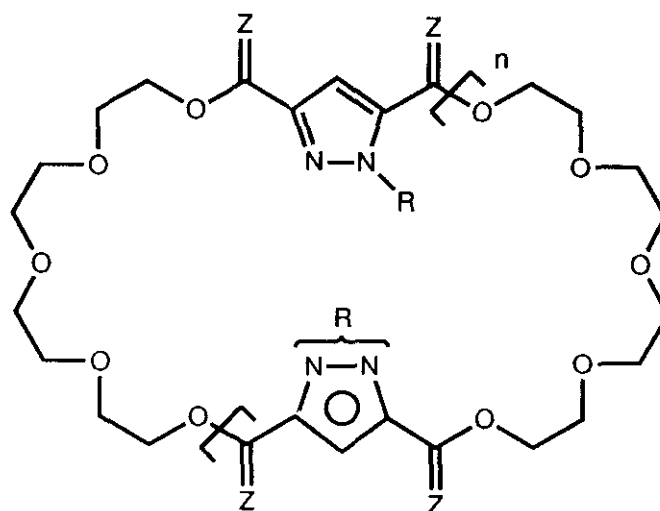
Finalmente, cabe destacar el criptato dinuclear de Co^{3+} **XLII**, sintetizado por Lehn y cols³⁴. En este compuesto, los dos iones metálicos se encuentran situados en los polos de una estructura elipsoidal unidos por un puente de tipo peroxo y otro de tipo hidroxilo, en una disposición muy cercana a la propuesta para el centro activo de oxihemocianina y oxirosinasa (esquema 30).

**XLII***Figura 30*

3.- Macrociclos heteroaromáticos de pirazol 3,5-disustituído. Antecedentes bibliográficos.

3.1.- CON CADENAS DE TETRAETILENGLICOL.

Anteriormente, en nuestro grupo de trabajo se ha llevado a cabo un estudio sistemático de las propiedades ionóforas de dos series diferentes de receptores heteroaromáticos de estructura general **XLIII** y **XLIV**, frente a cationes metálicos y orgánicos de simetría esférica y tetrahédrica³⁵, respectivamente. Estos receptores tienen una cavidad macrocíclica formada por ciclos aromáticos de pirazol 3,5-disustituído y cadenas flexibles de tetraetilenglicol ligados entre sí por eslabones rígidos de tipo carbonilo (**XLIII**, X=O) o eslabones flexibles de tipo metileno (**XLIV**, X=H₂) (figura 31).



XLIII(a-c), Z=O

XLIV(a-c), Z=H₂

a) R=H; b) R=CH₃; c) R=CH₂C₆H₅

Figura 31

En la síntesis de ésteres corona de estructura general **XLIII** por reacción de los dicloruros del ácido pirazol-3,5-dicarboxílico adecuados con tetraetilenglicol, se utilizaron condiciones de alta dilución y trietilamina (TEA) como aceptor del ácido hidrácido (HCl) generado en la reacción. En estas condiciones, se obtuvieron di- y tetraésteres corona de 18 y 36 miembros dotados de uno y dos ciclos de pirazol, respectivamente, con cavidades macrocíclicas de carácter asimétrico (**XLVIII**, X=O, R=CH₃, n=0,1) y simétrico (**XLIV**, X=O, R=H, n=0, 1)^{36,37}.

En general, las ciclaciones de tipo 1:1, que dan lugar a coronandos de tipo monómero están favorecidas en relación a las de tipo 2:2 que originan receptores de carácter dímero. Por otra parte, la reacción a partir de derivados de 1-metilpirazol transcurre con rendimientos considerablemente superiores [R=CH₃: 53%(n=0), 23%(n=1)] a las realizadas con derivados de 1H-pirazol [R=H: 12%(n=0), 10%(n=1)].

Los bajos rendimientos con que se obtienen estos últimos receptores de carácter protón ionizable, no mejoran bajo la influencia catalítica del catión Cs⁺(efecto "template")³⁸, ni se consiguieron mejorar utilizando rutas alternativas de síntesis, via desbencilación, a partir de coronandos de 18 y 36 miembros de estructura **XLIII**(X=O, R=Bn, n=0,1)³⁹.

La síntesis de poliéteres corona de estructura **XLIV**(X=H₂, R=CH₃, Bn, n=1,2) se ha llevado a cabo mediante síntesis de Williamson por reacciones de ciclación del dialcóxido sódico de tetraetilenglicol con 3,5-bis(halometil)derivados de 1-metil ó 1-bencil-pirazol en condiciones de alta dilución. En estos receptores de estructura más flexible, el efecto catalítico del ión Cs⁺ sí aumenta sensiblemente el rendimiento con que se obtienen los derivados cíclicos de 18 y 36 miembros [24%(n=0) y 25%(n=1)] en relación a los obtenidos en ausencia de cloruro de cesio [14%(n=0) y 4%(n=1)]⁴⁰.

Los ligandos análogos de estructura **XLIV**(X=H₂, R=H) se sintetizaron con rendimientos del 55%(n=0) y 15%, respectivamente, por tratamiento con sodio en amoníaco líquido de los correspondientes coronandos 1-bencil sustituidos.

Se ha evaluado la capacidad ionófora de todos estos receptores frente a picratos de cationes alcalinos, iones amonio y derivados de fenetilamina,

utilizando un sistema de membrana líquida de $\text{H}_2\text{O}-\text{CHCl}_3-\text{H}_2\text{O}$ como modelo de membrana celular en procesos de transporte pasivo.

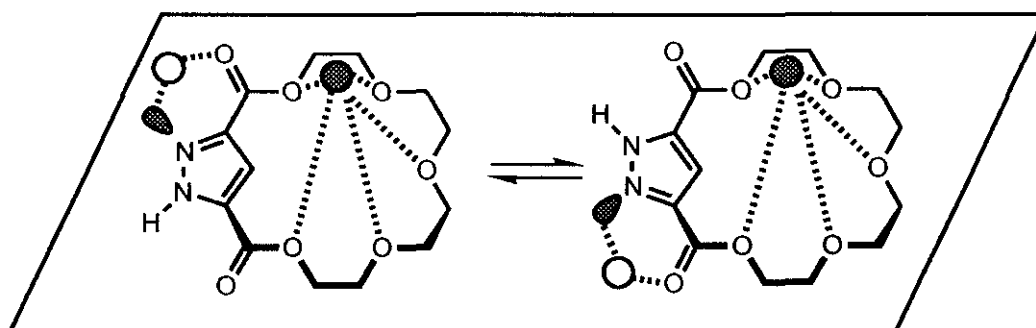
De los resultados obtenidos se deduce que, en general, los receptores dímeros cuya cavidad macrocíclica es de tamaño análogo a la de valinomicina (36 miembros) son transportadores más eficaces que los receptores monómeros con cavidades macrocíclicas de tamaño análogo a la del 18-corona-6 (18 miembros)⁴¹.

Con el fin de obtener información acerca del número y tipo de centros activos de complejación que intervienen en receptores de 18 y 36 miembros, utilizando técnicas de ^{13}C -RMN y cationes lantánidos (Eu^{3+} y Pr^{3+}) como modelo de cationes de simetría esférica, se estudiaron los desplazamientos inducidos en los carbonos del esqueleto macrocíclico en procesos de complejación en solución de cloroformo.

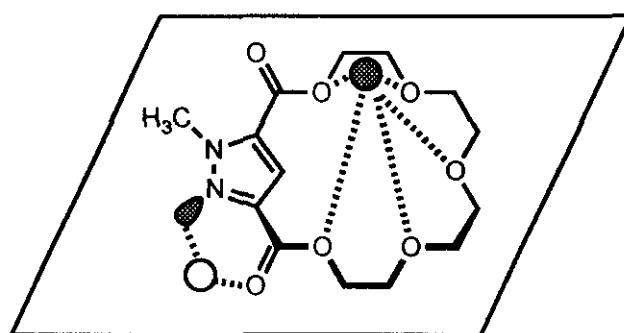
A partir de estos estudios se confirmó que el coronando de 18 miembros que porta un eslabón de 1H-pirazol-3,5-disustituído interacciona con cationes de simetría esférica de forma simétrica (fig 32a), mientras que en el receptor análogo 1-metil-sustituído, el catión se sitúa cerca de los centros electrodonadores más alejados espacialmente del grupo metilo, interaccionando de forma asimétrica (fig 32b)^{36,41,42}.

En ambos casos, el reducido tamaño de la cavidad macrocíclica y la rigidez que impone a la estructura los dos grupos carbonilo, impiden la acción cooperativa de los nitrógenos pirazólicos en los procesos de complejación, de forma que la interacción con el metal se produce a través de dos centros diferentes de complejación, en rápido equilibrio. En el primero de ellos actúan los nitrógenos de pirazol y los oxígenos carbonílicos contiguos, mientras que en el segundo intervienen cooperativamente los oxígenos de la cadena flexible.

Estos condicionamientos estructurales deben ser causa de la baja capacidad ionófora que muestran los dos ésteres corona de 18 miembros anteriormente mencionados.



a)



b)

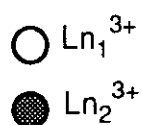


Figura 32

El anterior comportamiento de complejación cambia en los derivados análogos de 18 miembros de estructura más flexible [(XLIV, $\text{R}=\text{CH}_3$, H , $\text{X}=\text{H}_2$, $n=0$), donde incluso en el corona 1-metil sustituido más impedido existe un único centro de complejación en el que actúan cooperativamente el nitrógeno sp^2 del pirazol y los cinco oxígenos de tipo éter situados en la cadena flexible⁴⁰ (figura 33). De hecho, este pequeño corona que muestra una interesante selectividad de transporte hacia el Li^+ en relación a los iones Na^+ y K^+ , muestra una capacidad ionófora considerablemente superior a la de los diésteres corona monómeros de tamaño análogo.

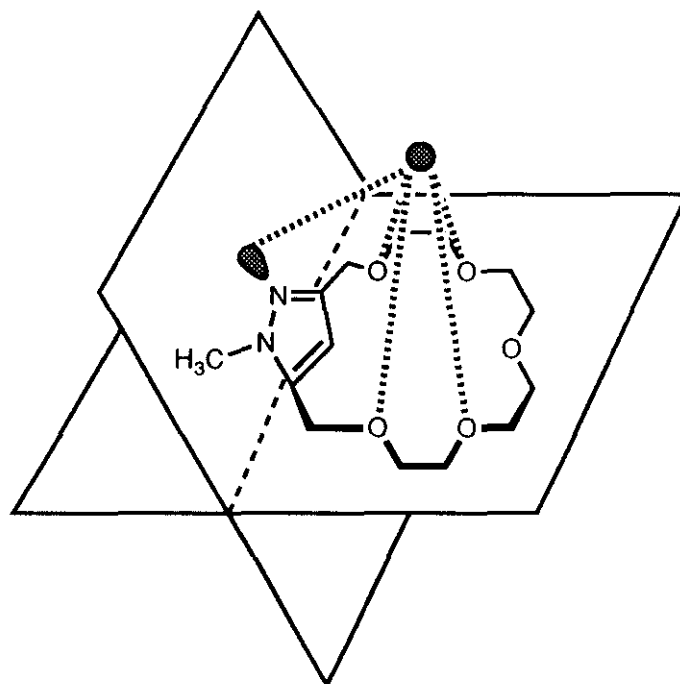


figura 33

La eficacia de transporte aumenta, y la selectividad se modifica sustancialmente, en ésteres y poliéteres corona de 36 miembros de estructura dímera de fórmula general [XLIII($n=1$)] y [XLIV($n=1$)] dotados de dos eslabones de pirazol y dos cadenas flexibles de tetraetilenglicol.

En este tipo de ligandos, la mayor ó menor intervención del nitrógeno sp^2 del pirazol condiciona la selectividad de complejación y transporte de iones amonio en relación a los iones K^+ y Na^+ .

Así, el tetraéster corona de 36 miembros y tamaño análogo a valinomicina XLIII($X=O$, $R=H$, $n=1$), es un transportador eficaz de iones K^+ que presenta una alta selectividad K^+/NH_4^+ .

Los estudios de complejación con lantánidos han mostrado, que en este ligando la complejación con cationes de simetría esférica se produce de forma que el catión queda atrapado en el centro de la cavidad macrocíclica, enlazado prioritariamente por seis oxígenos pertenecientes a las dos cadenas de poliéter (figura 34).

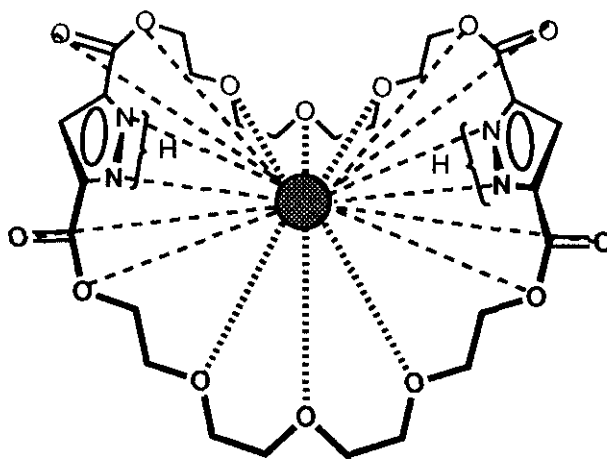


Figura 34

En este centro de complejación, la cooperación a más larga distancia, de los nitrógenos del pirazol y los cuatro oxígenos carbonílicos es minoritaria⁴². De forma análoga a como ocurre con el 18-corona-6, la intervención simultánea de seis oxígenos de tipo éter debe ser responsable de la selectividad K^+/NH_4^+ anteriormente mencionada.

Sorprendentemente, la anterior selectividad se invierte en el corona asimétrico de fórmula XLIV ($R=CH_3$, $n=1$) de estructura considerablemente más flexible ($X=H_2$) que se comporta como un transportador selectivo de iones amonio en relación a los iones potasio (NH_4^+/K^+) y sodio (NH_4^+/Na^+).

Utilizando técnicas de 1H -RMN, los estudios de complejación con iones amonio han demostrado que este ligando corresponde a una mezcla de isómeros de posición en proporción aproximada 1:1, y que los iones amonio interaccionan preferentemente con el isómero de estructura simétrica, a través de dos centros idénticos de complejación en cada uno de los cuales intervienen un nitrógeno sp^2 del anillo de pirazol y dos oxígenos alternos de tipo éter (figura 35).

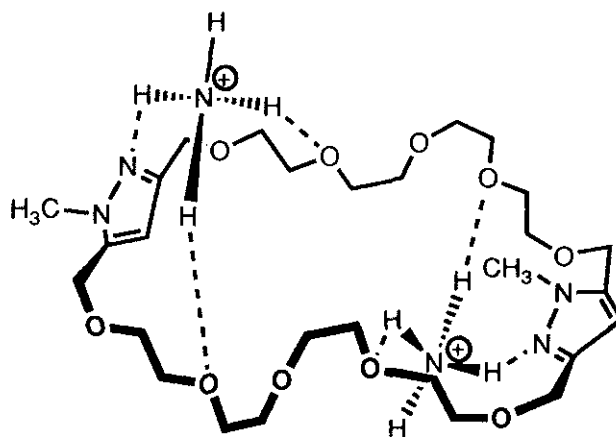


Figura 36

La intervención de los nitrógenos pirazólicos en el proceso de complejación selectiva de iones amonio debe ser igualmente responsable de que éste interesante ligando se comporte como un transportador eficaz de sales de fenetilamonio, norefedrina, tiramina y catecolaminas involucradas en procesos de neurotransmisión tales como la homoveratrilamina y norepinefrina, mostrando además una acusada selectividad en relación a los iones potasio y calcio⁴³.

3.2.- CON CADENAS DE DIETILENGLICOL Y 2,6-BIS(HIDROXIMETIL)PIRIDINA.

Con el fin de evaluar la capacidad ionófora de tetraésteres corona asimétricos con eslabones de pirazol situados a más corta distancia, utilizando los procedimientos habituales, se sintetizaron dos nuevas series de receptores fórmula general XLV y XLVI obtenidos por reacción del dicloruro del ácido 1-metilpirazol-3,5-dicarboxílico y dietilenglicol o 2,6-bis(hidroximetil)piridina, respectivamente (figura 37).

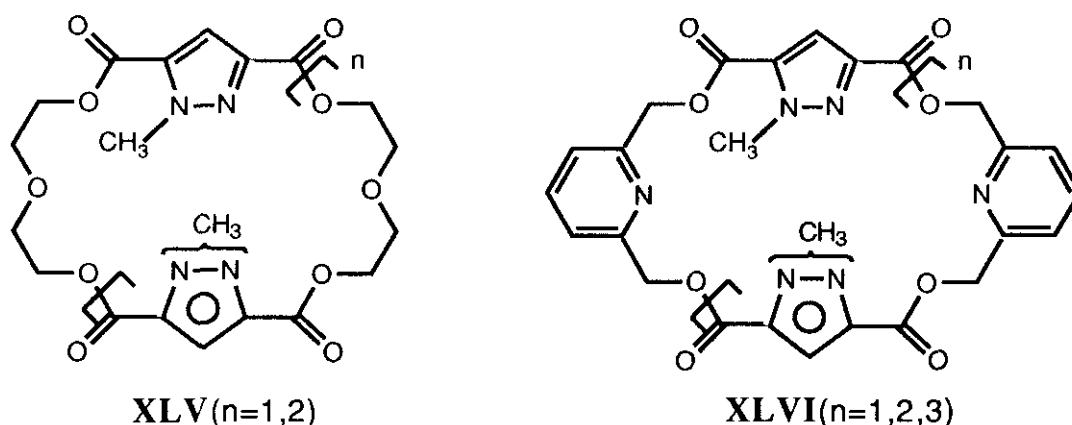


Figura 37

Como cabía esperar, la disminución del número de eslabones que componen la cadena lateral impide en ambos casos la formación de receptores de carácter monómero XLV($n=0$) y XLVI($n=0$).

En la primera serie de estructura más flexible (XLV), las reacciones de ciclación 2:2 y 3:3 que conducen a tetra- y hexaésteres corona de 26 y 39 miembros son prioritarias [26%($n=1$) y 13%($n=2$)], respectivamente⁴⁴.

Sin embargo, la utilización de espaciadores rígidos de 2,6-bis(metilen)piridina en la serie XLVI, dificulta enormemente las reacciones de ciclación de tipo 2:2, que conducen a receptores de 26 miembros [1%($n=1$)], y favorecen la formación de heterociclofanos trímeros y tetrámeros de 39($n=2$) y 52($n=3$) miembros, respectivamente⁴⁵.

La evaluación del carácter ionóforo de los anteriores receptores reveló que el heterociclofano trímero XLVI($n=2$) de 39 miembros, dotado de tres nitrógenos sp^2 de piridina y tres nitrógenos sp^2 de pirazol, es también un transportador eficaz y selectivo de iones amonio en relación a los iones Na^+ , K^+ y Ca^{2+} .

Por otra parte, la presencia de 6 a 8 átomos de nitrógeno sp^2 en ligandos de estructura rígida de carácter cíclico de pirazol y piridina, confieren a estos receptores una capacidad de complejación hacia el Ca^{2+} , considerablemente superior a la del dibenzo-18-corona-6.

4.- OBJETIVOS CONCRETOS Y PLAN GENERAL DEL TRABAJO.

En los capítulos anteriores, hemos señalado los requerimientos estructurales necesarios para mimetizar el centro activo de tirosinasa mediante receptores acíclicos ó cíclicos de carácter sintético.

En la enzima natural, los dos centros ligantes son idénticos, y cada uno de ellos está formado por tres nitrógenos sp^2 pertenecientes al ciclo aromático de imidazol presente en la molécula de histidina (figuras 6 y 38a).

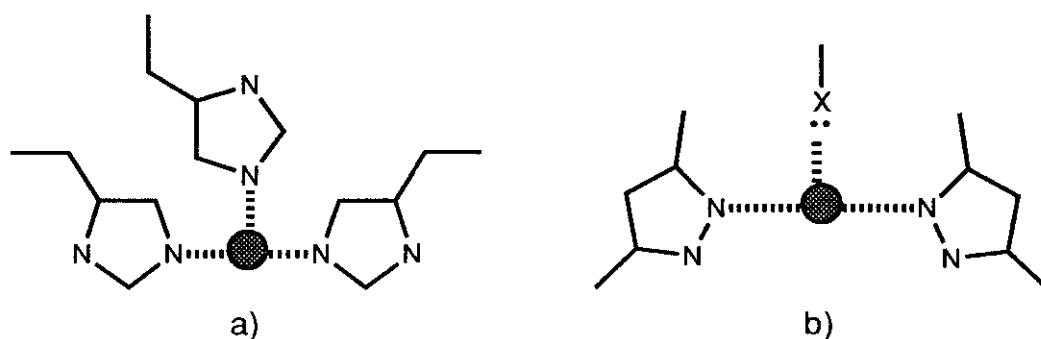


Figura 38

De los esfuerzos realizados con el fin de mimetizar este centro activo mediante receptores sintéticos acíclicos y cíclicos, se han logrado resultados positivos mediante variaciones estructurales, consistentes fundamentalmente en la sustitución parcial ó total de los nitrógenos sp^2 del ciclo de imidazol por otros de tipo piridínico ó imínico.

En algunos casos se han comprobado además que esta capacidad de mimetización se mantiene en coronandos de 24 miembros, en los que, los tres átomos de nitrógeno sp^2 de tipo tipo imidazólico se sustituyen por otros de tipo sp^3 pertenecientes a grupos amino secundarios (receptor XXXIV), ó incluso por oxígenos de tipo éter (receptor XXXIII).

Sobre esta base y teniendo en cuenta las analogías estructurales que presentan los ciclos de imidazol y pirazol, ya que ambos son

diazaheterociclos aromáticos de estructura pentacíclica, dotados de un nitrógeno sp^2 de carácter electrodonador y un grupo NH protón ionizable capaz de generar aniones imidazolato ó pirazolato (figura 39), nuestro objetivo prioritario de trabajo se ha dirigido a la síntesis y estudio de receptores heteroaromáticos de 1H-pirazol-3,5-disustituído, capaces de formar complejos mono y dinucleares de cobre, mediante uno ó dos centros ligantes de estructura general **XLVIIb** en los que actúan cooperativamente los dos átomos de nitrógeno de pirazol y un tercer grupo electrodonador de naturaleza variable ($X=O, NCH_3$) (figura 38b).

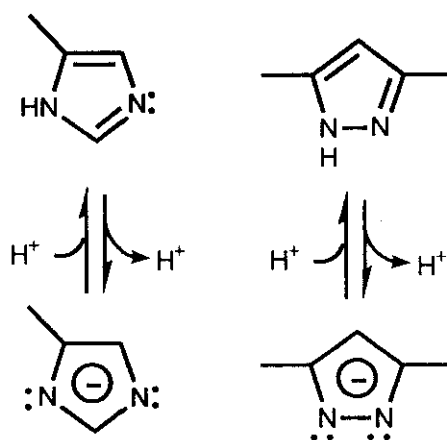


Figura 39

Aprovechando la experiencia anteriormente adquirida sobre la síntesis de ésteres y poliéteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído protón ionizables, el trabajo inicial se planteó basándose en el siguiente esquema de trabajo:

a) Síntesis de coronandos heteroaromáticos de 1H-pirazol-3,5-disustituído dotados de una cavidad macrocíclica de 26 miembros de fórmula general **XLVIIa**, capaces de formar complejos mononucleares con metales de transición en medio neutro de tipo **XLVIIb**.

b) A partir de los anteriores coronandos protón ionizables en medio básico, obtención de derivados de dipirazolatos de sodio o de potasio de fórmula general **XLVIIIa**, capaces de formar complejos dinucleares con metales de transición, de estructura **XLVIIIb**, en los cuales los átomos metálicos se encuentran situados en dos centros de complejación idénticos. En estos complejos ya no intervienen nitrógenos sp^2 de tipo piridínico, sino cuatro nitrógenos pertenecientes a dos núcleos de pirazol de tipo 1,2-dihaptopirazolato que actúan como ligandos puente exobidentados.

Dadas las enormes dificultades sintéticas que ha planteado la introducción de un grupo amino ($X=NCH_3$) tanto en azaésteres como en azaéteres corona de fórmula general **XLVIIa** (figura 40), hemos introducido una ruta adicional de síntesis de ligandos acíclicos contruídos con un espaciador de 1H-pirazol-3,5-disustituído y dos eslabones de piridina, de fórmula general **XLIXa**, en los que uno ó dos nitrógenos de tipo piridínico pueden actuar cooperativamente en la formación de complejos mono ó dinucleares con metales de transición de estructura **XLIXb** y **L**, respectivamente (figura 41).

En la identificación estructural de los nuevos podandos y coronandos se han utilizado las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales de IR, 1H y ^{13}C -RMN, y EM(ionización electrónica y FAB⁺).

Sobre los receptores cíclicos, de mayor interés, se han llevado a cabo estudios adicionales de la estructura cristalina mediante técnicas de difracción de rayos X y de RMN de ^{13}C en estado sólido.

Además, utilizando técnicas de RMN, se ha llevado a cabo un interesante estudio de identificación de poliéteres y azaésteres corona de pirazol 1-bencil y 1-metil sustituídos, que presentan fenómenos de isomería en función de la diferente posición relativa que ocupa el sustituyente en cavidades macrocíclicas de 26 miembros.

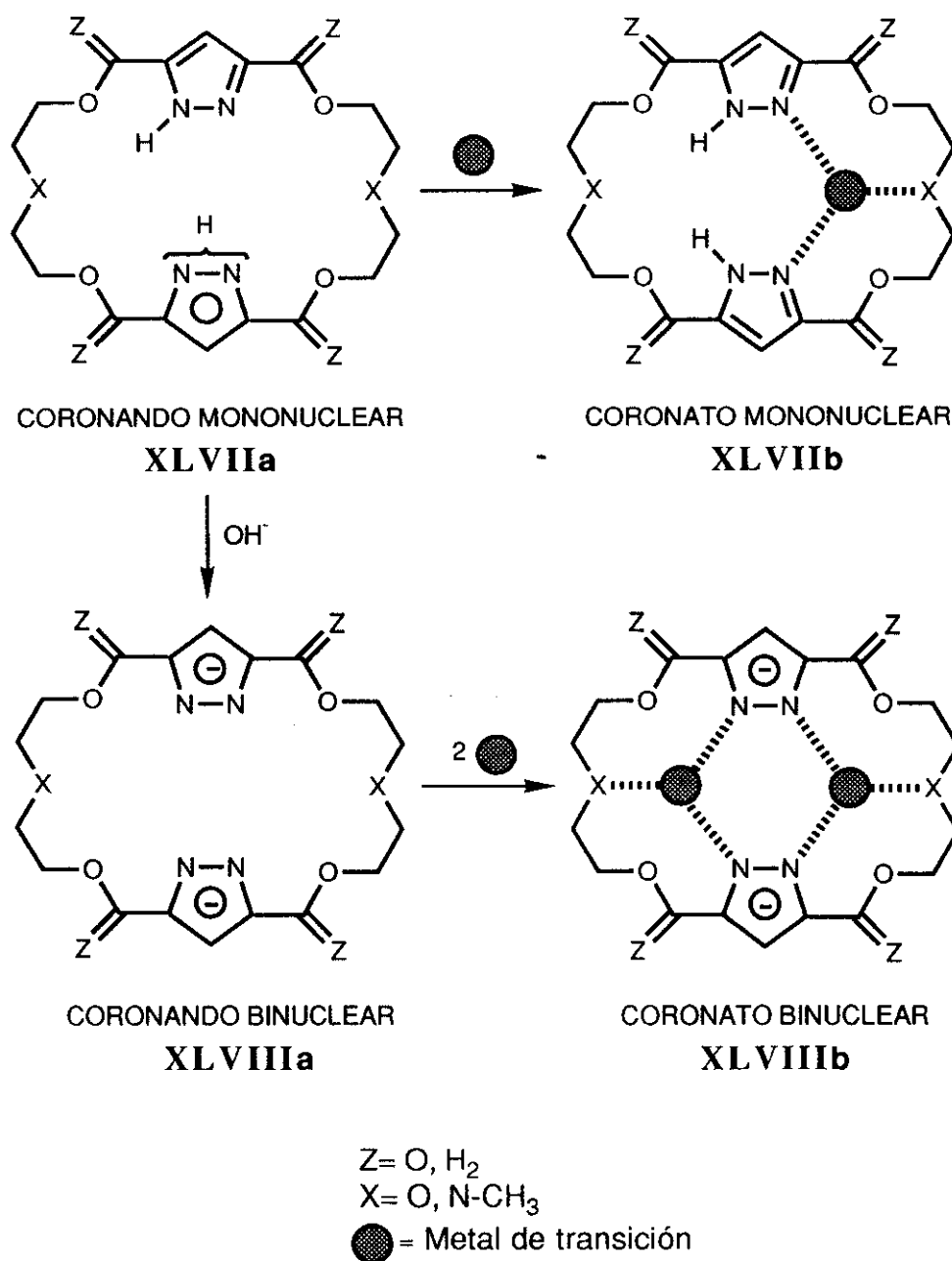


Figura 40

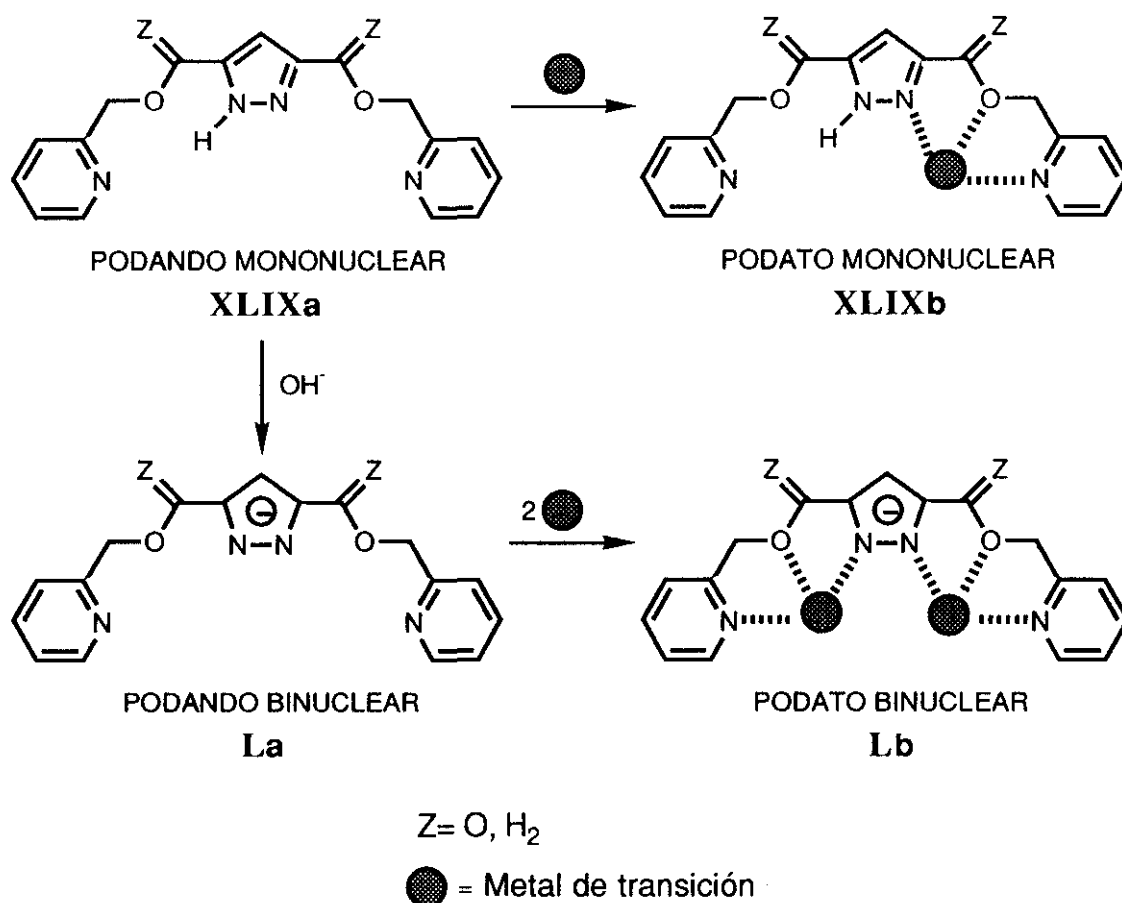


Figura 41

La determinación de los valores de pK_a correspondientes a la deprotonación del anillo de 1H-pirazol-3,5-disustituído en ligandos cíclicos y acíclicos nos ha permitido evaluar la influencia que ejercen los grupos carbonilo ($\text{X}=\text{O}$) ó metileno ($\text{X}=\text{H}_2$) en el carácter protón ionizable de los derivados sintetizados, así como la ejercida por la cavidad macrocíclica sobre la constante de ionización de este núcleo aromático.

El estudio de ligandos cíclicos ó acíclicos dotados de aniones pirazolato, así como el estudio de las variaciones espectroscópicas que se producen en los ligandos debido a la deprotonación del pirazol, se ha

llevado a cabo fundamentalmente mediante técnicas de ^{13}C -RMN en soluciones básicas de DMSO- d_6 .

En cuanto al estudio de complejación con cobre(II), dado que este ión es paramagnético e impide el registro de los espectros de RMN de sus complejos, el estudio de formación de coronatos y podatos mono y dinucleares se ha realizado utilizando el Zn^{2+} como modelo de metal de transición. Sobre esta base, se ha estudiado además la síntesis de coronatos de Cu(I) y Cu(II) en estado sólido.

La síntesis de receptores cíclicos y acíclicos de estructuras **XLVIIa** y **XLIXa** se ha abordado de acuerdo con el siguiente esquema general de trabajo (figuras 42-45).

1.- Síntesis de ésteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído de estructura **XLVIIa** ($\text{X}=\text{O}$, $\text{Z}=\text{O}$).

- Síntesis de pirazoles precursores.
- Creación de enlaces de tipo éster. Síntesis de ligandos acíclicos (podandos)(figura 42).
- Ensayos de ciclación directa ó por etapas a partir del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico.
 - a)- Utilizando CsCl como "template", siguiendo el principio de dilución (PD) y Et_3N como aceptor de hidrácido (figura 43a)
 - b)- Utilizando óxido de dibutil-estaño (figura 43b).
- Síntesis vía desbencilación (figura 43c).

2.- Síntesis de poliéteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído de estructura **XLVIIa** ($\text{X}=\text{H}_2$, $\text{Z}=\text{O}$) (figura 44).

- Síntesis de pirazoles precursores.
- Síntesis de poliéteres corona de pirazol 1-bencil-sustituído, utilizando CsCl como template y siguiendo el principio de dilución.
- Ensayos de desbencilación.

3.- Síntesis de coronandos de pirazol 3,5-disustituído de estructura **XLVIIa** ($\text{Z}=\text{O}$, H_2 ; $\text{X}=\text{NCH}_3$).

- Síntesis de azaésteres corona por ciclación del dicloruro del ácido

1-metil-pirazolil-3,5-dicarboxílico con N-metil-dietanolamina (figura 45a).

- Síntesis de azaéteres corona por reacción de 1-bencil-3,5-bis(bromometil)-pirazol y dialcóxido sódico de N-metil-dietanolamina (figura 45b).
- Ensayos de desbencilación.
- Síntesis de podandos de 1H-pirazol-3,5-disustituído y eslabones de 2-hidroximetil-piridina (figura 45c).

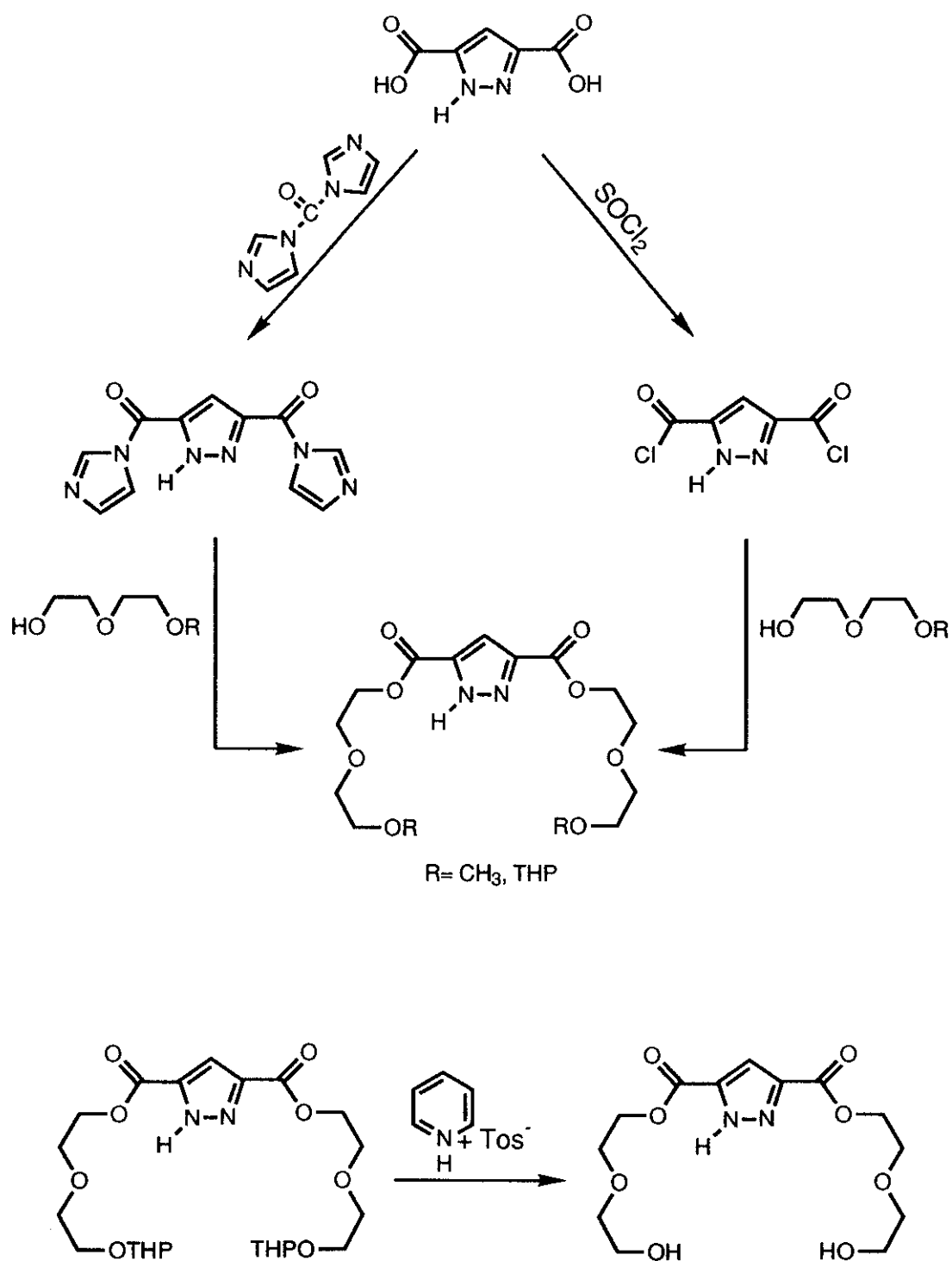


Figura 42

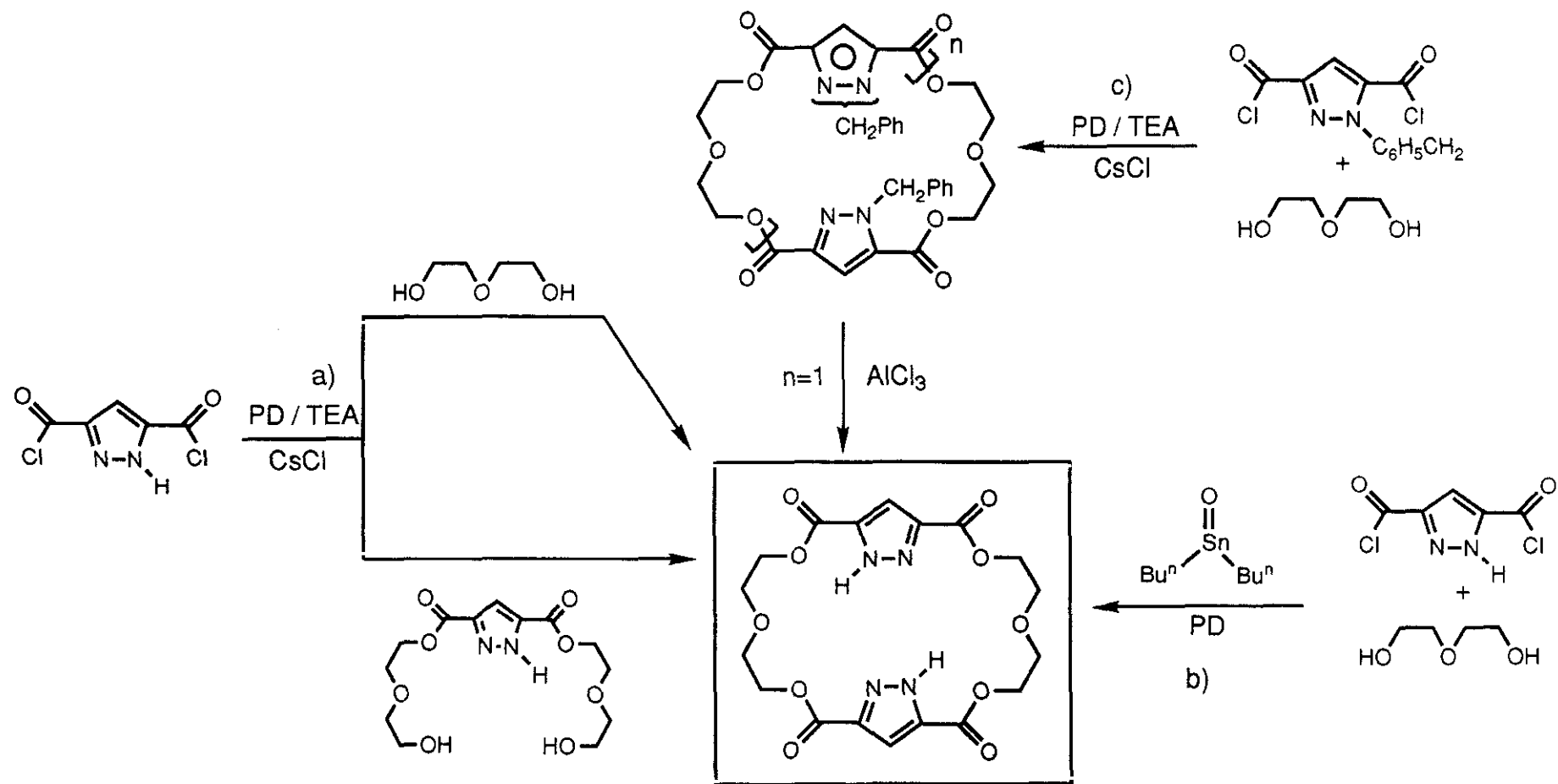


Figura 43

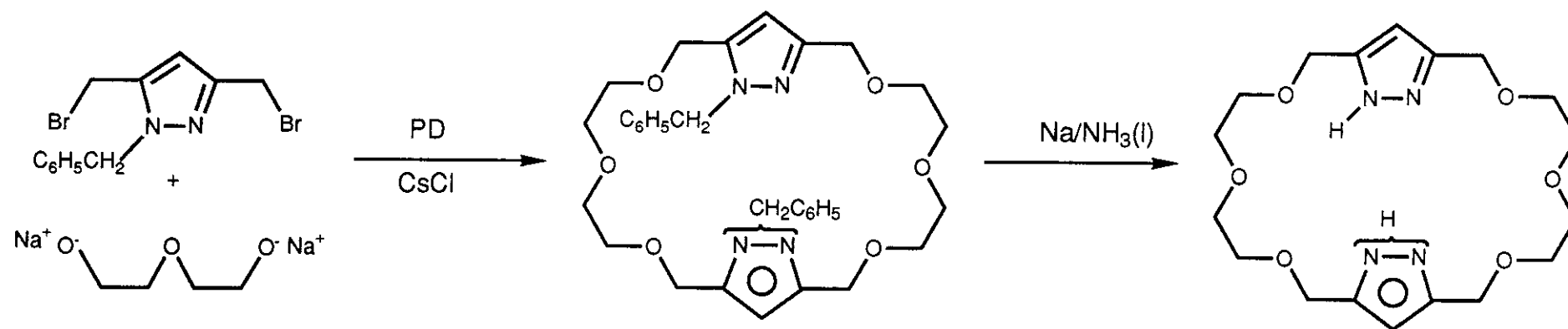


Figura 44

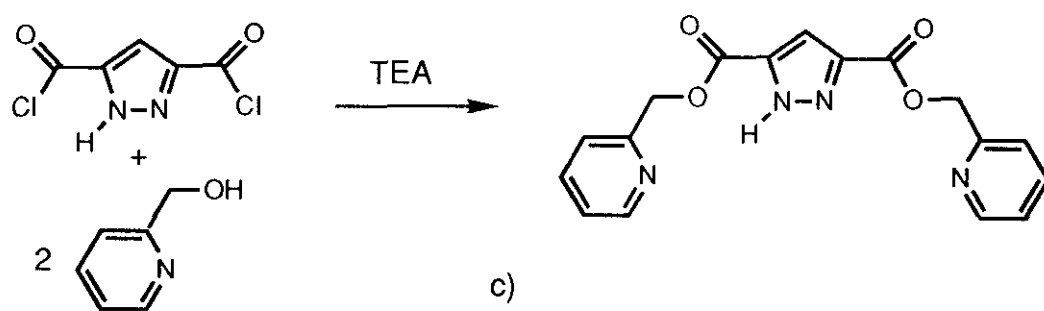
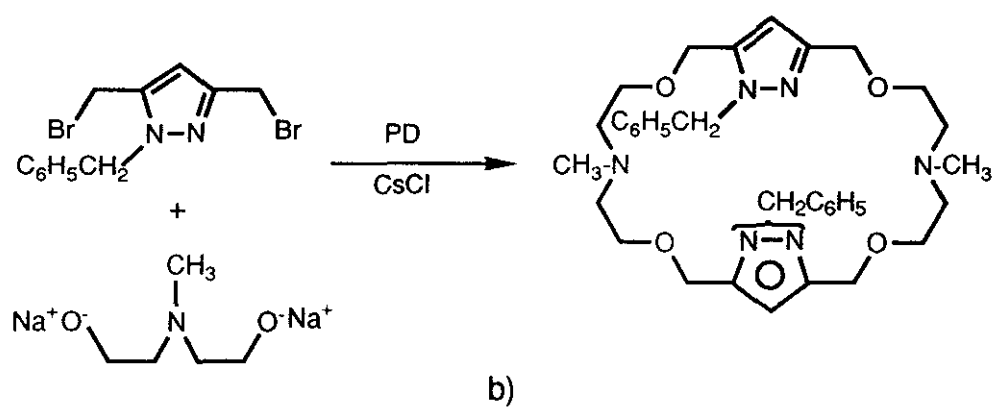
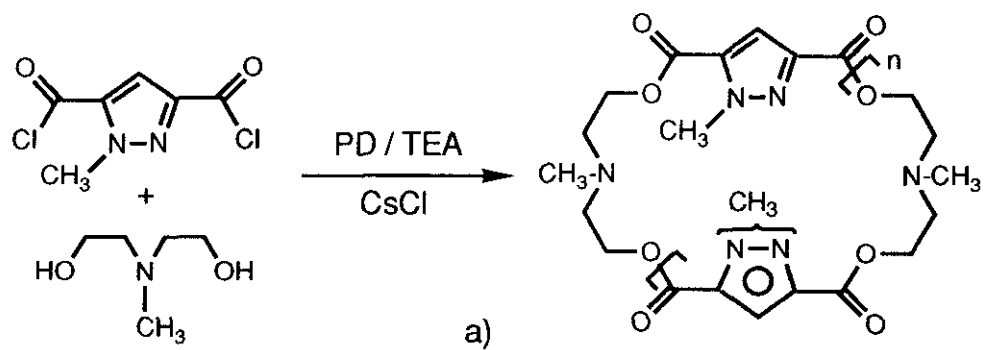


Figura 45

DISCUSION DE RESULTADOS

1.-SINTESIS DE POLIESTERES CORONA DE 1H-PIRAZOL 3,5-DISUSTITUIDO.

1.1.-Síntesis de los pirazoles precursores.

Los dicloruros de los ácidos 1H-, 1-metil- y 1-bencilpirazol-3,5-dicarboxílicos (**3a-c**), precursores de los macrociclos de tipo éster han sido sintetizados siguiendo el procedimiento descrito en la figura 46.

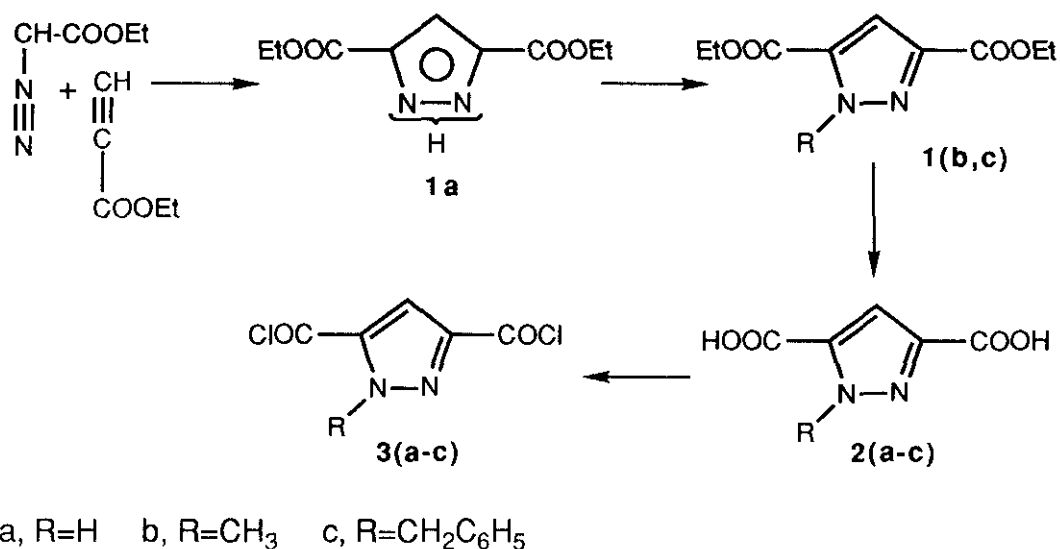


Figura 46

La preparación del dietiléster del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**1a**) se puede llevar a cabo en dos etapas de reacción, con alto rendimiento⁴⁶(figura 47).

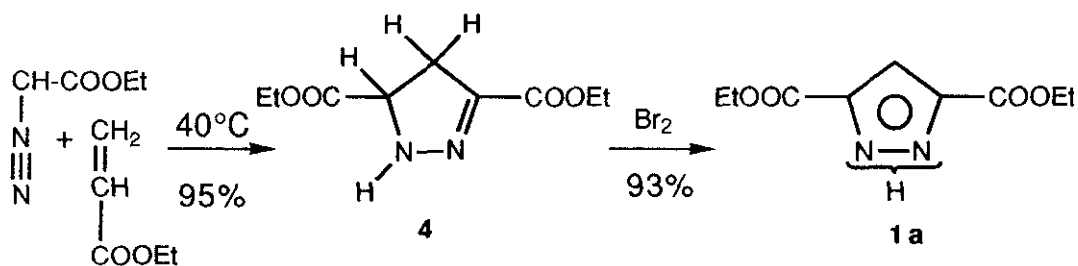


Figura 47

Se ha descrito en la bibliografía la obtención de derivados de pirazol a partir de cicloadiciones 1,3-dipolares de diazocompuestos y alquinos⁴⁷⁻⁴⁹. Siguiendo esta ruta de síntesis, la reacción del propiolato de etilo y diazoacetato de etilo, a una temperatura cuidadosamente controlada entre 20 y 30°C conduce a la formación del dietiléster **1a** con un rendimiento del 94%. Es importante destacar la formación exclusiva del derivado sustituido en las posiciones 3 y 5 del anillo de pirazol, a diferencia de otras cicloadiciones similares, en las cuales se obtiene una mezcla de los derivados 3,4 y 3,5 disustituídos^{48,49}(Figura 48).

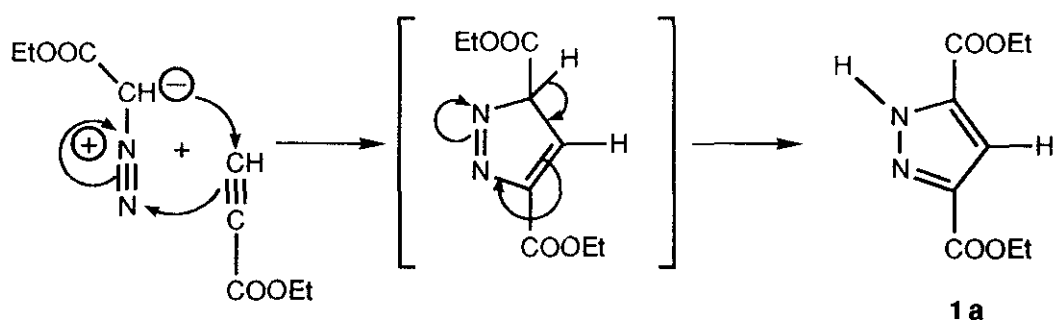


Figura 48

La síntesis de los dietilésteres de pirazol N-sustituído **1b** y **1c** se ha llevado a cabo con rendimientos superiores al 90% siguiendo procedimientos de N-alquilación descritos en la bibliografía ^{46,50}. Las reacciones de transcurrir a través del anión pirazolato intermedio (**1a⁻**), el cual se forma lentamente por desprotonación del dietil éster del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico **1a** en medio básico (figura 49).

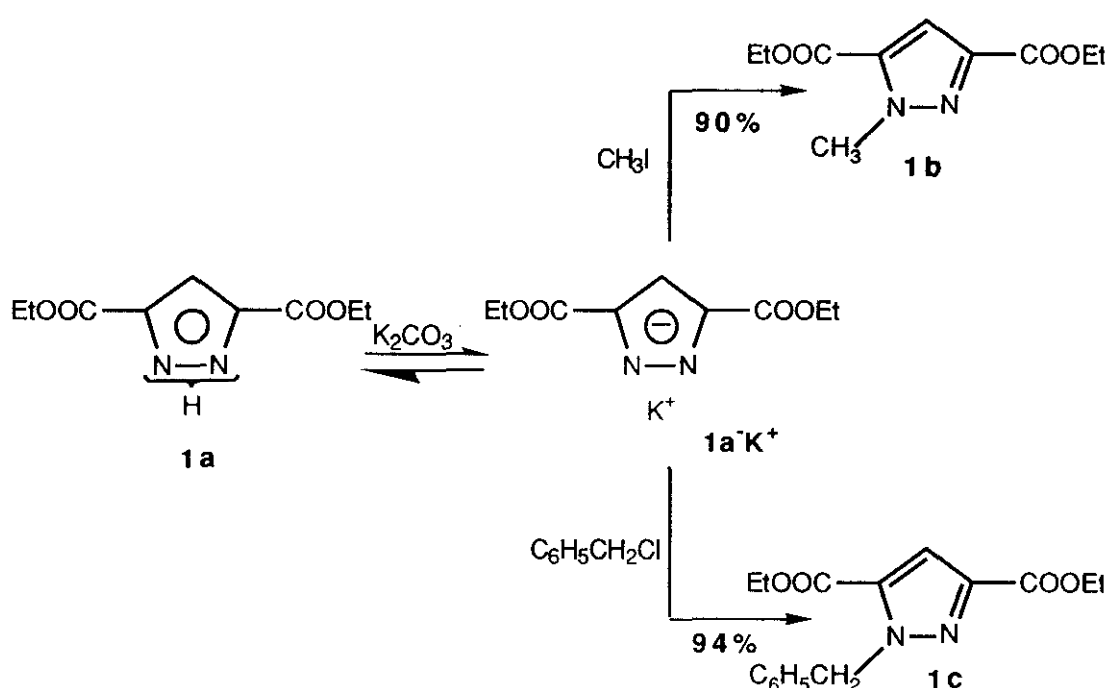


Figura 49

Siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía^{46,47}, la hidrólisis de los ésteres **1a-c** con ácido clorhídrico 6N conduce a la obtención de los correspondientes ácidos dicarboxílicos **2a-c**, con rendimientos comprendidos entre 75 y 88%.

Siguiendo también procedimientos tradicionales, el tratamiento de los diácidos 1-metil y 1-bencil sustituidos (**2b,c**) con cloruro de tionilo a reflujo permite la fácil obtención de los correspondientes dicloruros de ácido **3b,c** con rendimientos del 80 y 96%, respectivamente (figura 50).

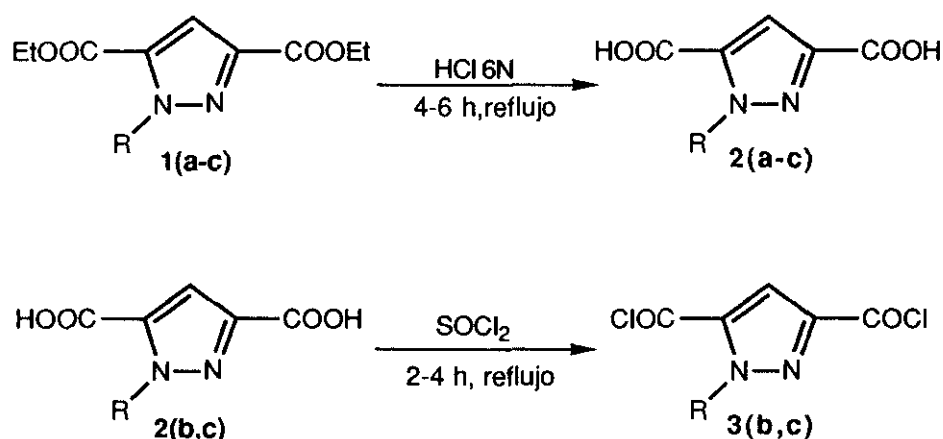


Figura 50

Sin embargo, se han encontrado grandes dificultades en la preparación del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico **3a**.

En un trabajo previo ^{35a} se había comprobado que el tratamiento del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**2a**) con cloruro de tionilo a reflujo durante 8-24 horas conduce a la formación del dicloruro de ácido **3a** junto con cantidades variables de productos secundarios derivados de dicetopiperazina, de muy difícil aislamiento (esquema 46).

La obtención de estos productos no es sorprendente, ya que anteriormente se habían descrito reacciones de dimerización análogas en derivados de 1H-pirazol catalizadas por el cloruro de tionilo⁵¹.

En este trabajo se ha logrado el aislamiento del dicloruro de ácido **3a** en estado puro y con alto rendimiento (93%). Para ello se ha llevado un estudio sistemático sobre la influencia que ejercen factores como la temperatura, la dilución y el tiempo de reacción. A partir de estos ensayos, se ha comprobado que las reacciones de dimerización anteriormente mencionadas se minimizan haciendo reaccionar pequeñas cantidades del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (≤ 1 g) con volúmenes de cloruro de tionilo relativamente grandes (aprox 250 ml), manteniendo una temperatura de 140°C durante cortos períodos de tiempo (2 horas como máximo)(figura 51).

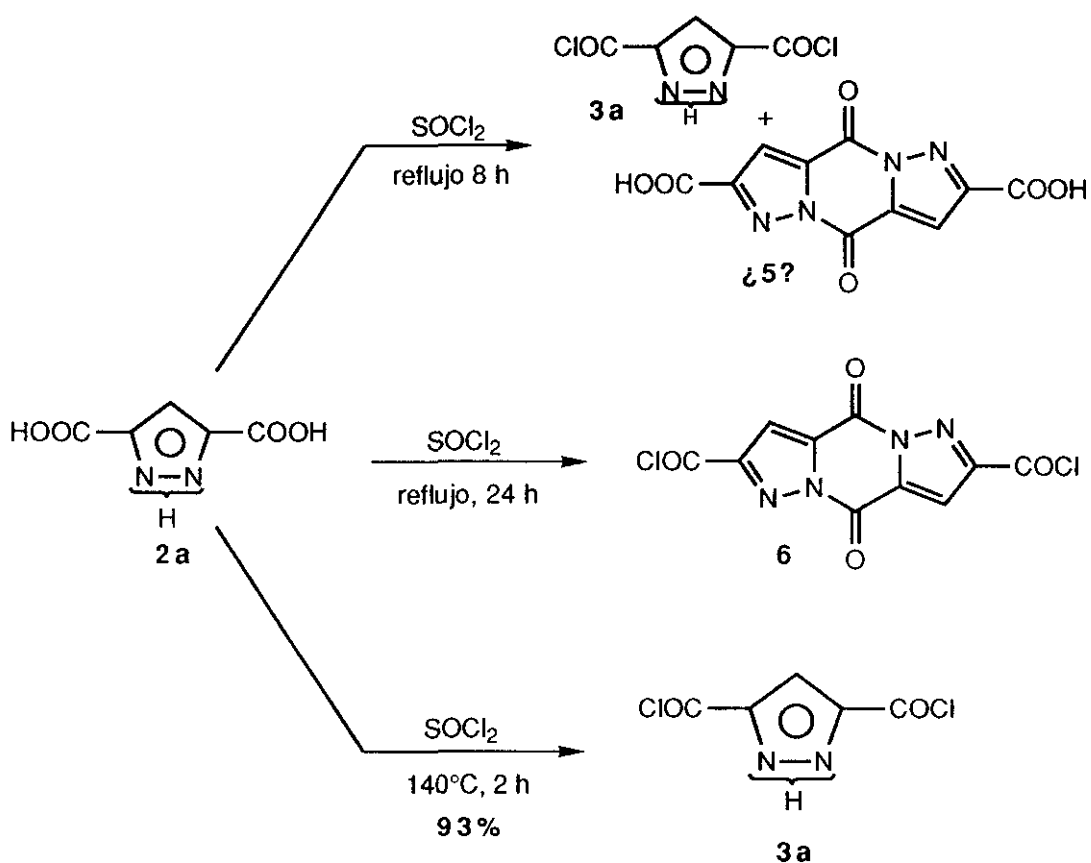


Figura 51

Este compuesto es un sólido cristalino soluble en cloruro de tionilo a ebullición, acetona, tetrahidrofurano y dimetoxietano anhidros. Es interesante señalar que cuando la reacción se lleva a cabo empleando mayores

Este compuesto es un sólido cristalino soluble en cloruro de tionilo a ebullición, acetona, tetrahidrofurano y dimetoxietano anhidros. Es interesante señalar que cuando la reacción se lleva a cabo empleando mayores cantidades del diácido **2a** y tiempos más largos de reacción los rendimientos disminuyen de forma notable debido a la formación de productos secundarios cuya identificación no ha sido posible debido a su marcada insolubilidad.

La estructura del dicloruro **3a** ha sido determinada inequívocamente a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos de IR, EM, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN (ver parte experimental). En su espectro infrarrojo, registrado en pastilla de KBr se observa una intensa banda a 1760 cm^{-1} , correspondiente a la tensión de enlace $\text{C}=\text{O}$ en cloruros de ácido aromáticos, y otra a 3150 cm^{-1} asignable a la vibración NH en el anillo de pirazol.

En su espectro de ^1H -RMN registrado en acetona hexadeuterada aparece una única señal a 7,78 ppm correspondiente al átomo de hidrógeno unido a la posición 4 del anillo de pirazol. El desapantallamiento observado respecto a otros derivados de 1H-pirazol-3,5-disustituído de tipo éster se explica teniendo en cuenta la desactivación del anillo aromático por la presencia de dos grupos fuertemente electroattractores.

El espectro de ^{13}C -RMN es congruente con una estructura completamente simétrica, apareciendo tres señales finas a 159,3 , 143,3 y 117,1 ppm, correspondientes a los carbonos $\text{CO-C}(3,5)$, $\text{C}(3,5)$ y $\text{C}(4)$, respectivamente. La equivalencia observada tanto en las señales de los carbonos 3 y 5 del anillo de pirazol como en los grupos carbonilo confirman la existencia en disolución de un rápido equilibrio entre las formas tautómeras equivalentes indicadas en la figura 52.

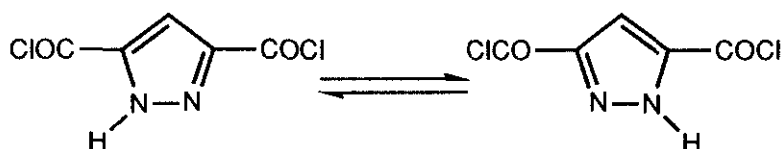


Figura 52

En su espectro de masas, obtenido mediante la técnica de ionización electrónica, si bien no se observa la presencia del ión molecular M^+ , el pico base (m/z 157) corresponde a la pérdida de un átomo de cloro a partir de él. Asimismo destaca la aparición de picos con m/z 121(46%), 93(10%) y 65(76%), que pueden explicarse teniendo en cuenta las fragmentaciones indicadas en la figura 53

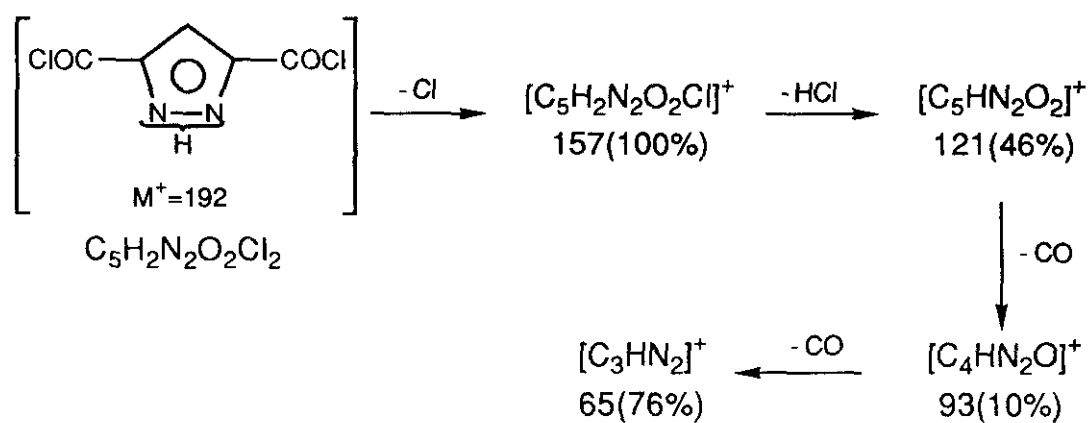


Figura 53

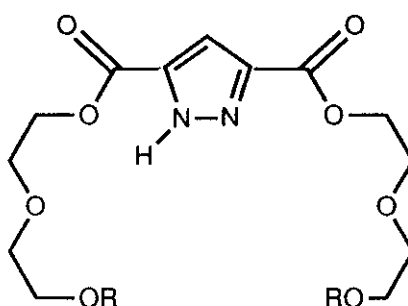
1.2.- Ensayos de formación de enlaces de tipo éster.

Síntesis de ligandos acíclicos de 1H-pirazol-3,5-disustituído.

La síntesis de ésteres corona de pirazol 3,5-disustituído protón ionizables ha presentado serias dificultades, debido tanto a los problemas que originaba la obtención del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) como por los bajos rendimientos previamente descritos en la bibliografía en reacciones de ciclación³⁶ Estos inconvenientes nos han llevado a ensayar dos rutas alternativas dirigidas a la creación del enlace éster:

- A partir del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**2a**), utilizando el carbonil-diimidazol como agente activante.
- A partir del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**).

En ambos casos se ha utilizado el podando O-metil-sustituído **7** (figura 54, R=CH₃) como modelo más sencillo, con el fin de evaluar el procedimiento más eficaz.



7(R=CH₃); **8**(R=OTHP); **9**(R=H)

Figura 54

Por otra parte, utilizando ambas vías sintéticas se comparan los rendimientos con que se obtiene el ligando O-tetrahidropiranil sustituido **8**

(R=THP), precursor del podando acíclico OH sustituido **9** (R=H), que se ha utilizado posteriormente en reacciones de ciclación en dos etapas dirigidas a la obtención del correspondiente tetraéster corona de 26 miembros deseado.

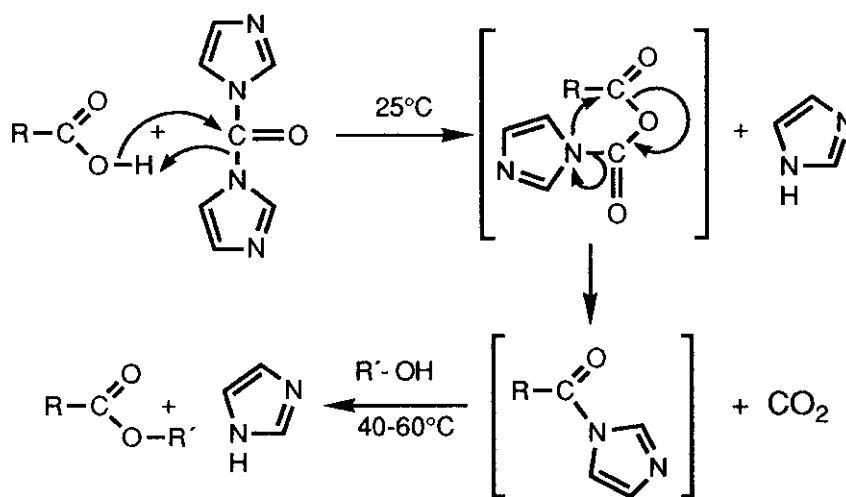
Por último, estos estudios nos han permitido comprobar que si bien la utilización del carbonildiimidazol (método a) permite la obtención de ligandos acíclicos con buenos rendimientos, este procedimiento no es adecuado en reacciones de ciclación.

1.2.1.- A PARTIR DEL ACIDO 1H-PIRAZOL-3,5-DICARBOXILICO (**2a**)

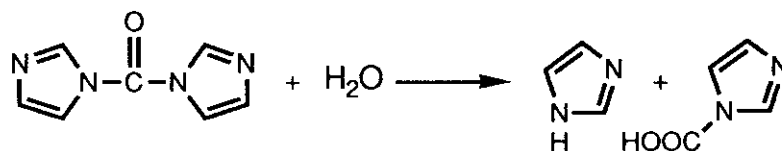
Se han descrito en la bibliografía numerosas reacciones en las cuales el carbonildiimidazol se emplea con éxito como agente activante del grupo carboxilo en la síntesis de ésteres y amidas, especialmente en aquellos casos en los que la preparación de los cloruros de ácido resulta difícil ó inviable^{52,53}. La reacción transcurre a través de una imidazolidina intermedia, no aislable, que conduce a los ésteres por reacción con los correspondientes alcoholes (figura 55a).

El tratamiento del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico monohidrato (**2a**) con carbonildiimidazol (relación molar 1:3) y la posterior reacción con los correspondientes alcoholes, conduce a la obtención de los ligandos acíclicos de 1H-pirazol-3,5-disustituido **7** y **8** con buenos rendimientos (figura 56).

Se ha comprobado que cuando se lleva a cabo la reacción empleando una relación molar **2a**/CDI=1:2, los rendimientos son sensiblemente inferiores. Este hecho parece indicar que la molécula de agua de cristalización consume una cantidad equivalente de reactivo, según el proceso indicado en el figura 55b.



a)



b)

Figura 55

El monometiléter del dietilenglicol es un producto comercial, mientras que el monotetrahidropiraniéter del dietilenglicol se ha preparado por reacción del dietilenglicol y 3,4-dihidro-2H-pirano, empleando tosilato de piridinio como catalizador⁵⁴ (esquema 52). La reacción se ha llevado a cabo añadiendo el dihidropirano sobre el alcohol muy diluído en relación estequiométrica 1:1, con el fin de evitar en la medida de lo posible la protección de los dos grupos hidroxilo (figura 57).

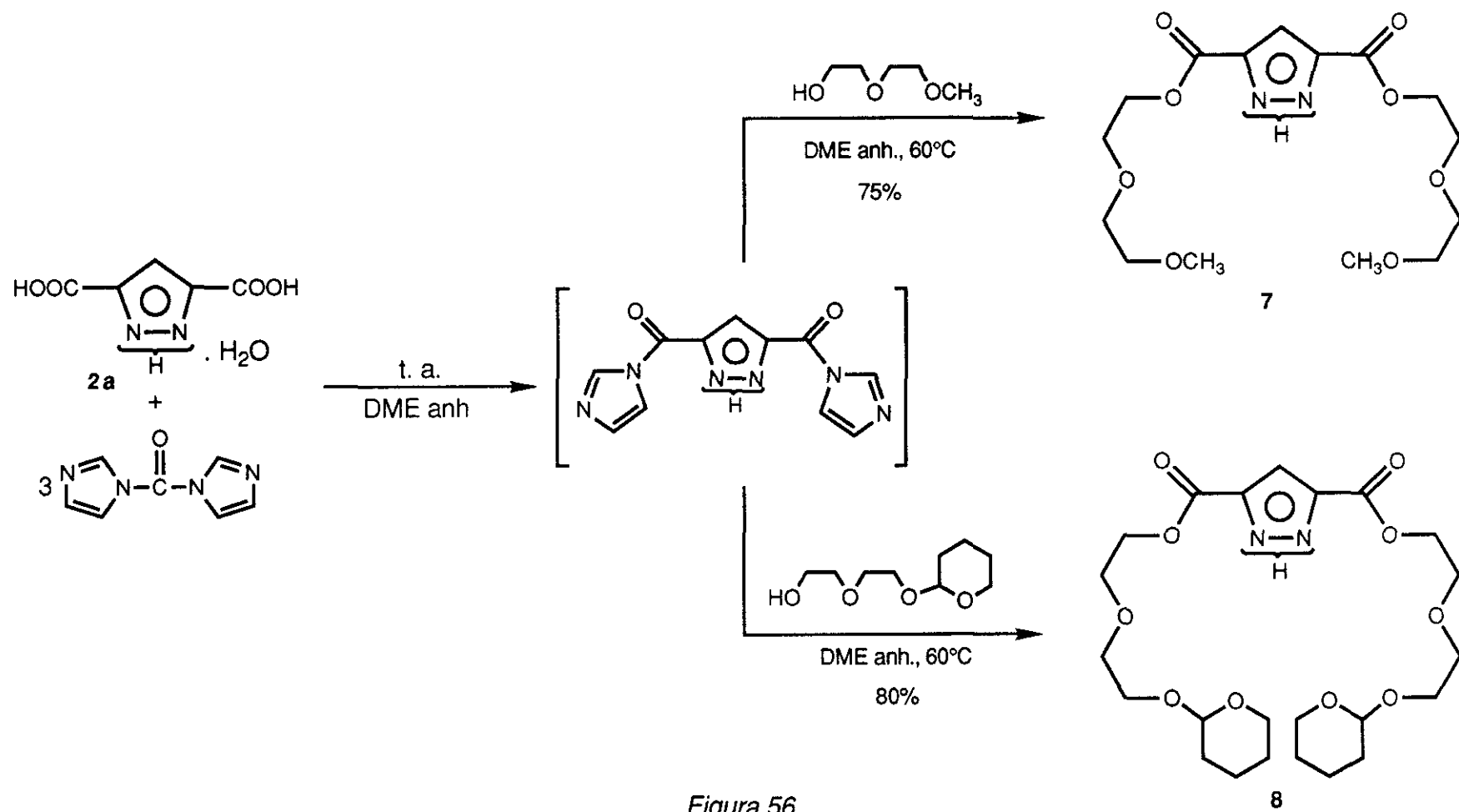


Figura 56

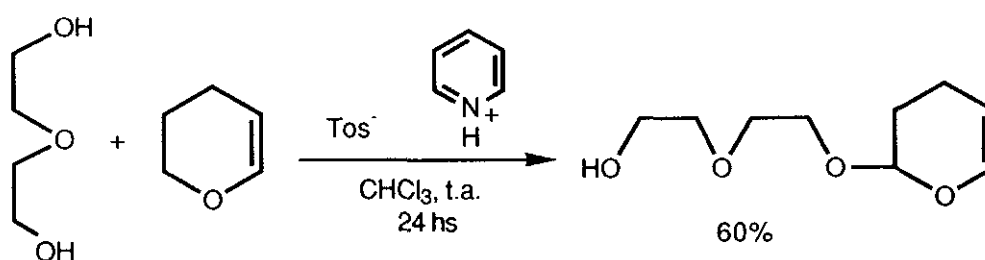


Figura 57

La eliminación de los grupos tetrahidropiraniolo en el compuesto **8** ha presentado grandes dificultades. Después de intentar sin éxito numerosos procedimientos descritos en la bibliografía ⁵⁴⁻⁵⁶, se consiguió finalmente el objetivo previsto introduciendo algunas modificaciones sobre el método descrito por N. Miyashita y cols⁵⁴. En concreto se ha comprobado que la reacción del podando **8** con tosilato de piridinio a 60°C, utilizando como disolvente una mezcla etanol-agua (v/v 5:1), conduce a la formación del compuesto **9** con un rendimiento del 75% (figura 58).

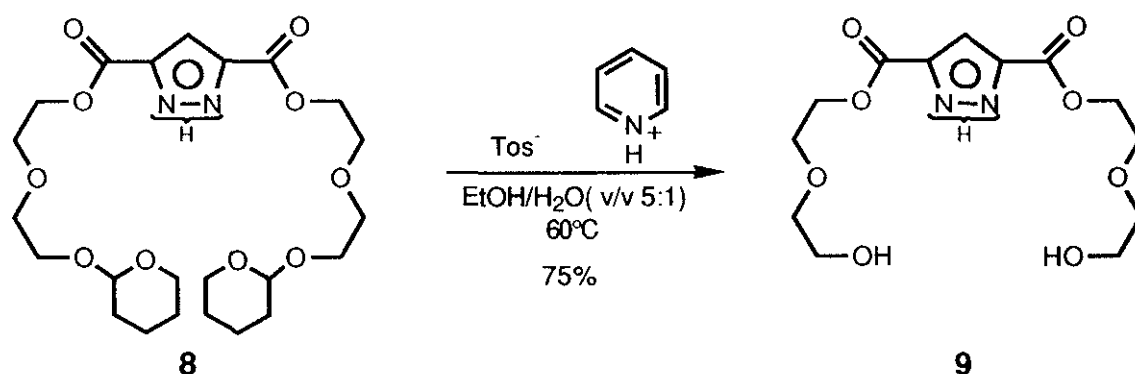


Figura 58

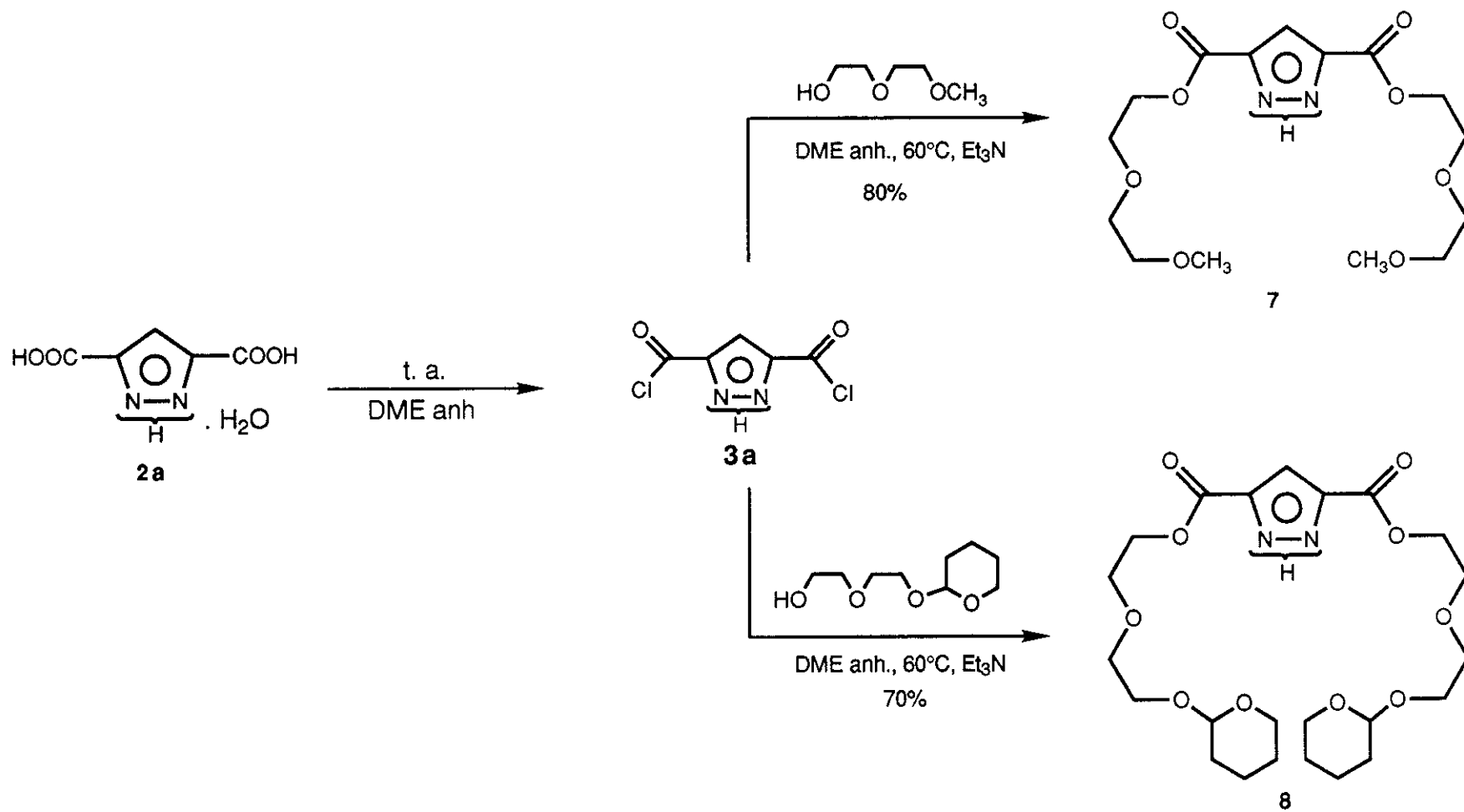


Figura 59

1.2.2.- A PARTIR DEL DICLORURO DEL ACIDO 1H-PIRAZOL-3,5-DICARBOXILICO (**3a**).

Paralelamente, se ha llevado a cabo la síntesis de los ligandos **7** y **8** con buenos rendimientos (80 y 70%, respectivamente) mediante la reacción del dicloruro de ácido **3a** y los correspondientes alcoholes, empleando trietilamina como aceptor de hidrógeno (figura 59).

1.2.3.-IDENTIFICACION DE ESTRUCTURAS.

- DETERMINACION DEL PESO MOLECULAR.

Los espectros de masas de los tres podandos sintetizados se han registrado utilizando el método de bombardeo de átomos rápidos (FAB⁺)⁵⁷.

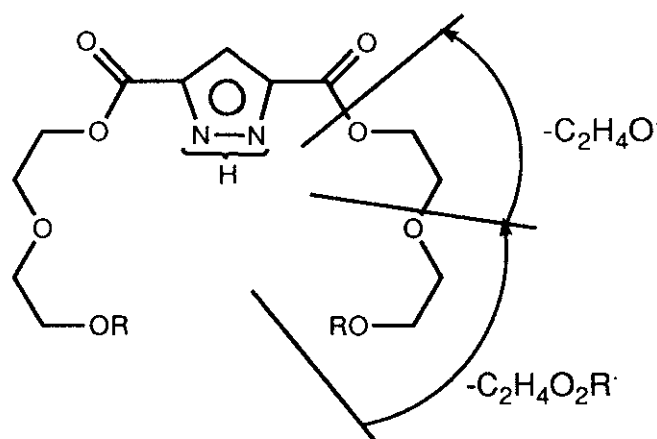
En todos los espectros aparecen claramente los picos correspondientes a los iones moleculares protonados $[M+H]^+$, cuya formación se justifica mediante una reacción de autoprotonación entre una molécula ionizada y otra neutra⁵⁷(figura 60).



Figura 60

En los ligandos **7** ($MH^+=361$) y **9** ($MH^+=333$) el ion molecular protonado coincide con el pico base (100%). Sin embargo, en **8** ($MH^+=501$) aparece con baja intensidad (2%), debido a la fácil fragmentación del grupo protector tetrahidropirano.

En los tres espectros la ruptura de la cadena de dietilenglicol presenta un patrón común, por pérdida sucesiva de dos fragmentos de fórmula $C_2H_4O_2R$ y C_2H_4O (figura 61), característicos de éteres corona⁵⁸.



R= 7, $-\text{CH}_3$; 8, THP-; 9, $-\text{H}$

Figura 61

Como se ha citado anteriormente, en el espectro de masas del compuesto 7 el pico base coincide con el ión molecular protonado $\text{MH}^+=361$. A partir de él se observan dos importantes picos con m/z 285(34%) y 241(17%), resultantes de pérdidas consecutivas de fragmentos $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{R}$ ($\text{R}=\text{CH}_3$) y $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$, según se indica en figura 62.

En el espectro de masas del compuesto 8 aparece pico correspondiente al ion molecular protonado ($\text{MH}^+=501$) con intensidad relativa del 2% y otros dos, a 335(10%) y 311(3%) unidades de masa, debidos a fragmentaciones sucesivas de tipo $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{R}$ ($\text{R}=\text{THP}$) y $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ a partir de él.

Es importante destacar la pérdida sucesiva de los dos grupos tetrahidropiranilo a partir del ión molecular protonado $\text{MH}^+=501$, como queda confirmado por la aparición de un pico con m/z 417 [$\text{MH}^+-(\text{THP}-)$, 7%] y otro con m/z 333 [$\text{MH}^+-(2\text{THP}-)$, 100%], que coincide con el pico base del espectro. Finalmente, la aparición de dos importantes picos con m/z 271(28%) y 227(10%) ha sido explicada a partir del pico base (m/z 333) por pérdida de fragmentos de fórmula $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ y $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ (figura 62).

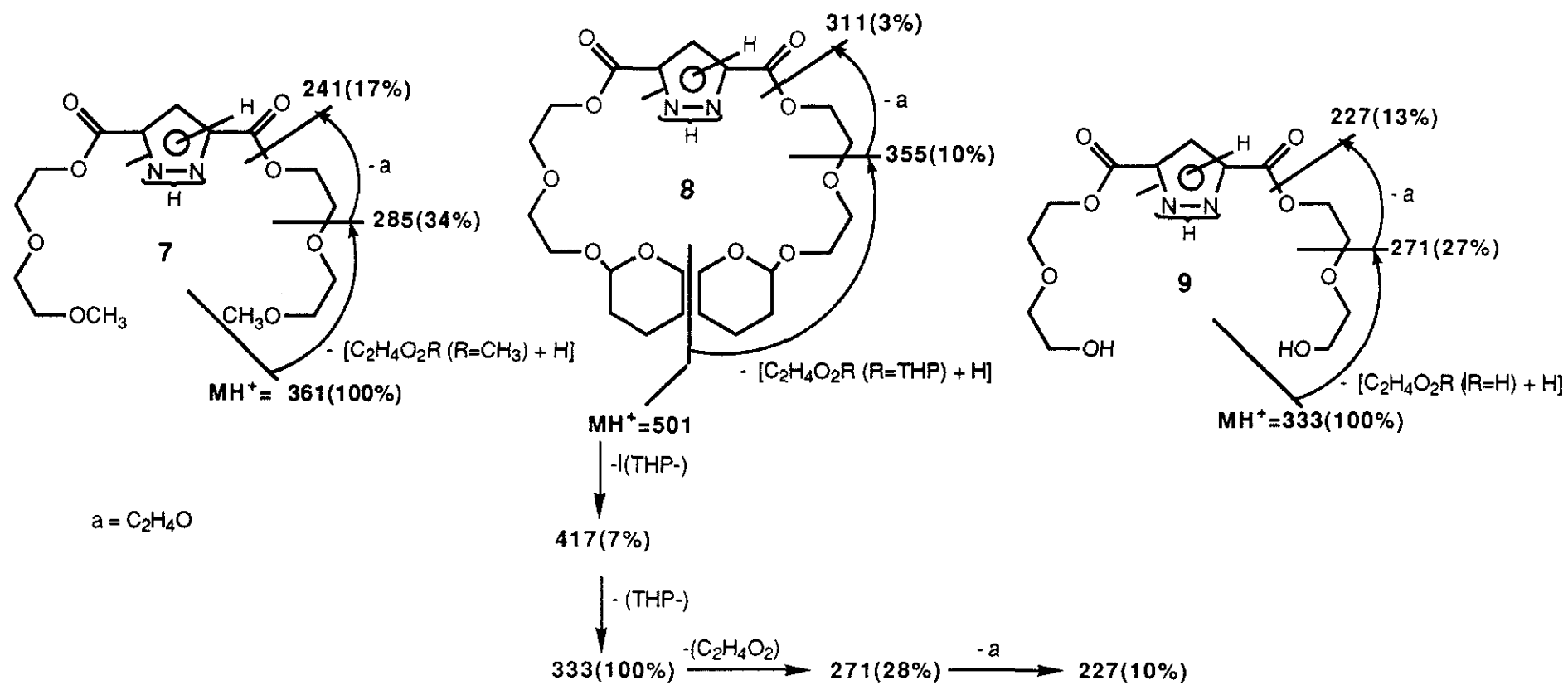


Figura 62

El espectro del compuesto **9** presenta como pico base el correspondiente al ión molecular protonado $MH^+=333$. A partir de esta señal, las fragmentaciones sufridas por la molécula son referibles a las observadas en el espectro del podando **8** descrito anteriormente, encontrándose picos con m/z 271(27%) y 227(13%) asignables a las pérdidas sucesivas de fragmentos de fórmula $C_2H_4O_2R$ ($R=H$) y C_2H_4O .

- ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

En los espectros de IR de los podandos **7-9**, registrados en película líquida destacan, por su intensidad, las bandas entre $1720-1740\text{ cm}^{-1}$ y $1030-1260\text{ cm}^{-1}$, correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces $C=O$ y $C-O$, respectivamente. Es interesante señalar que en todos ellos las bandas de tensión del enlace carbonílico aparecen como absorciones finas y sin desdoblamientos, lo que indica la presencia de estructuras de tipo simétrico debido al equilibrio existente entre las formas tautómeras del pirazol.

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO 13.

En los espectros de ^{13}C -RMN de los podandos **7-9** (tabla 3) se observan las señales de los carbonos C(3,5) y C(4) del anillo de pirazol con $\delta \approx 140$ y $\delta \approx 111$ ppm, respectivamente. Por otra parte, las señales correspondientes a los grupos carbonilo de tipo éster, aparecen con $\delta \approx 160$ ppm.

Estos desplazamientos químicos son congruentes con los observados en otros ésteres de 1H-pirazol 3,5-disustituído^{46,35} e indican que las posiciones 3 y 5 del anillo aromático son equivalentes en disolución debido al rápido intercambio protónico al que se hacía referencia anteriormente.

En relación a las cadenas laterales, los carbonos C(α) contiguos a los grupos éster y los C(δ) (terminales) aparecen a campo más alto, claramente diferenciados de los carbonos C(β) y C(γ), contiguos a los oxígenos de tipo éter. Estos resultados están de acuerdo con los encontrados en otros compuestos de pirazol 3,5-disustituído de tipo éster sintetizados en nuestro

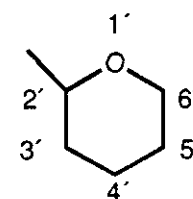
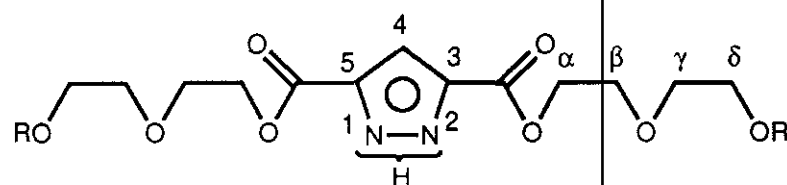
laboratorio³⁵. Por otra parte, aunque los desplazamientos químicos de los podandos **7** y **8** (registrados en CDCl_3) y los de **9** (registrado en DMSO-d_6) no son comparables, la gran diferencia de δ observada entre los carbonos $\text{C}(\gamma)$ de **7** y **8** (≈ 64 ppm) y **9** (≈ 60 ppm) es acorde con el mayor efecto desapantallante que produce un grupo -OR (OCH_3 o OTHP) sobre el carbono contiguo, en relación al que induce un grupo hidroxilo⁵⁹.

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTON.

Los espectros de ^1H -RMN de los podandos **7-9** (tabla 4) son también congruentes con la existencia de estructuras simétricas en disolución, especialmente en el caso del compuesto **9**, en el cual se observa una sola señal incluso para los metilenos en posiciones γ y δ . Debido al equilibrio entre las formas tautómeras del pirazol no se observa en ninguno de los tres podandos considerados la señal correspondiente al átomo hidrógeno unido a la posición N(1), ni siquiera cuando el espectro se registra en un disolvente como el DMSO-d_6 (podando **9**), caracterizado por ralentizar notablemente los intercambios protónicos. Es importante señalar que en este compuesto tampoco aparecen los grupos hidroxilo terminales, debido posiblemente a un intercambio protónico similar, favorecido por moléculas de agua.

Tabla 3

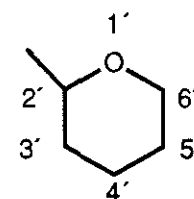
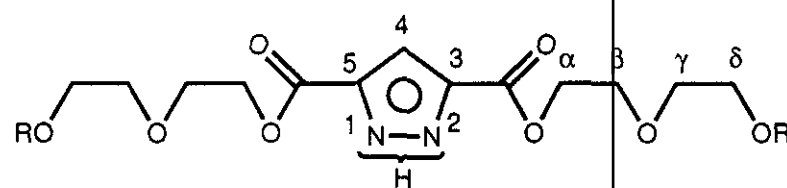
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^{13}C -RMN (50MHz, DESACOPLADO) DE PODANDOS DE 1H-PIRAZOL-3,5-DISUSTITUIDO DE TIPO ESTER



Comp.	Disolv.	R	C(3,5)=O	Pirazol		Cadena lateral			
				C(4)	C(3,5)	C(α)	C(β)	C(γ)	C(δ)
7	CDCl_3	CH_3	159,9	111,8	140,5	68,8	70,5	71,8	64,3
8	CDCl_3	THP	159,8	111,5	139,4	66,4	68,6	70,3	64,0
9	DMSO-d_6	H	159,8	111,1	139,2(ancho)	64,2	68,2	72,4	60,3
Grupo R									
			CH_3	THP: C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	C(6')	
			58,3	98,6	30,3	19,2	25,1	61,8	

Tabla 4

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ ,ppm) DE ^1H -RMN (200 MHz) DE PODANDOS DE 1H -PIRAZOL
3,5-DISUSTITUIDO DE TIPO ESTER



Comp.	Disolv.	R	Pirazol		Cadena lateral			
			C(4)	NH	CH ₂ (α)	CH ₂ (β)	CH ₂ (γ)	CH ₂ (δ)
7	CDCl ₃	CH ₃	7,34(s)	--	4,50(m)	3,83(m)	3,68(m)	3,57(m)
8	CDCl ₃	THP	7,35(s)	--	4,50(m)	3,80(m)	3,60(m)	
9	DMSO-d ₆	H	7,19(s)	--	4,38(m)	3,71(m)	3,48(s)	
Grupo R								
		H	CH ₃	THP: CH(2')	CH ₂ (6')	CH ₂ (3',4',5')		
		--	3,38(s)	4,70(m)	3,55(m)	1,60(m)		

1.3.- Ensayos de ciclación directa ó por etapas a partir del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico.

1.3.1.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LAS REACCIONES DE CICLACION.

En líneas generales, los problemas inherentes a la síntesis de macrociclos son sus bajos rendimientos, debido principalmente a procesos de polimerización lineal.

Dado el enorme interés que han suscitado estos compuestos desde el descubrimiento de los éteres corona por parte de Pedersen⁶⁰, se han desarrollado una serie de estrategias sintéticas basadas en conceptos tales como el principio de alta dilución⁶¹, efecto "molde" (en inglés "template")⁶², efecto cesio³⁸, etc, cuyo objetivo es facilitar, en la medida de lo posible, las reacciones de ciclación frente a las de polimerización lineal.

EL PRINCIPIO DE DILUCION.

En los ensayos dirigidos a la obtención de compuestos macrocíclicos se emplean reactivos de cadena abierta que poseen más de un grupo funcional, y en la mayoría de los casos, se desea la obtención de los oligómeros de menor peso molecular.

Según el principio de dilución, la formación de compuestos cíclicos de bajo peso molecular no está especialmente condicionada por la presencia de grandes cantidades de disolvente en relación a los reactivos, sino más bien por el establecimiento de una concentración baja y constante de los mismos en el matraz de reacción. Esto se consigue mediante el goteo lento y simultáneo de las sustancias reaccionantes. Por esta razón, es interesante distinguir las reacciones de ciclación en las cuales se intentan cumplir las premisas establecidas por el principio de dilución de aquellas que se llevan a cabo utilizando únicamente bajas concentraciones iniciales de los reactivos (procesos en condiciones de dilución).

EL EFECTO CESIO.

Se ha comprobado que las sales de cesio son reactivos de gran versatilidad en síntesis orgánica, especialmente en la preparación de macrolactonas cíclicas^{38,63}.

No se conocen con exactitud las razones por las cuales el catión Cs^+ favorece de manera especial las reacciones de ciclación intramoleculares en relación a otros iones alcalinos. Para explicar este hecho se ha elaborado una teoría tomando como base sus características físicas, especialmente su relación carga/radio.

Dado que el catión cesio presenta el mayor de los radios iónicos dentro del grupo de los alcalinos, su densidad superficial de carga (ρ) es la más baja de todos ellos. Esta característica lo convierte en uno de los iones monovalentes más polarizables (tabla 5) y, por tanto, peor solvatado incluso en disolventes con alto poder coordinante, tales como tetrahidrofurano ó dimetilformamida.

Tabla 5

M^+	$r^+(\text{\AA})$	$\rho(Z/\text{\AA}^2)$	Polarizabilidad(α) (\AA^3)
Li^+	0,78	0,130	0,03
Na^+	0,98	0,085	0,30
K^+	1,33	0,045	1,10
Rb^+	1,49	0,035	1,90
Cs^+	1,65	0,030	2,90

Debido a estas características, las sales de cesio tienen tendencia a formar iones triples de tipo $\text{X}^- \cdots \text{Cs}^+ \cdots \text{X}^-$, como se ha podido comprobar en procesos de polimerización aniónica de estireno⁶⁴.

Tomando como base estas teorías se ha propuesto un mecanismo según el cual el catión cesio podría favorecer reacciones de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$

ofreciendo su gran superficie cargada positivamente como un lugar de coordinación tanto para la especie nucleófila como para el grupo saliente (cargado negativamente). Por esta razón, se puede afirmar que las reacciones de ciclación intramolecular tendrían lugar a través de la formación de un triple ión, como puede observarse en figura 63.

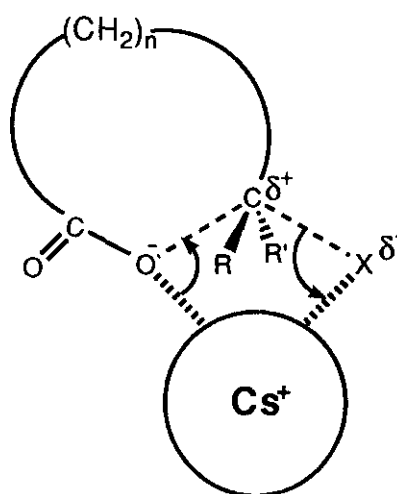


Figura 63

Dentro de los estudios llevados a cabo con el fin de optimizar las variables que definen el trabajo en condiciones de alta dilución, en nuestro laboratorio se ha investigado el efecto que provoca la adición de sales de cesio en la síntesis de macrociclos heteroaromáticos de 1-metilpirazol-3,5-disustituído.

A partir de los rendimientos obtenidos en la síntesis de los poliésteres corona de 1-metilpirazol con cadenas de tetraetilenglicol (**XLIIIb**)^{35,37}, puede deducirse que la utilización del cloruro de cesio como "template" modifica el curso de la reacción en relación a las experiencias llevadas a cabo en ausencia de este ión, favoreciendo los procesos de ciclación que dan lugar a macrociclos con grandes cavidades macrocíclicas de 54 y 72 miembros (trímeros, tetrámeros, etc); si bien no influye sustancialmente en los

rendimientos con que se obtienen los macrociclos monómeros y dímeros de 18 y 36 miembros, respectivamente.

Sin embargo, se ha comprobado que la utilización del catión Cs^+ en la preparación de macrociclos de 1-metilpirazol 3,5-disustituído de tipo poliéter (**XLIVb**)⁴⁰ aumenta notablemente los rendimientos en los coronas monómeros y dímeros, favoreciendo asimismo la formación de receptores trímeros y tetrámeros, que no se forman en las reacciones llevadas a cabo en ausencia de este ión. De hecho, bajo la influencia catalítica del CsCl , los grandes receptores de 54 miembros (trímeros) se obtuvieron con rendimientos próximos (20%) a los de 36 miembros (dímeros)

Por otra parte, las reacciones de ciclación dirigidas a la preparación de coronas de 1-metilpirazol-3,5-disustituído de tipo éster con cadenas de dietilenglicol (**XLV**) (26 miembros), llevadas a cabo en presencia de cloruro de cesio, han conducido a la obtención de los macrociclos dímero (26 miembros) y trímero (39 miembros) con rendimientos del 26 y 13%, respectivamente.

1.3.2.- ENSAYOS DE CICLACION DIRECTA O POR ETAPAS EN CONDICIONES DE ALTA DILUCION.

1.3.2.1.- SINTESIS VIA CICLACION DIRECTA.

La síntesis de ésteres coronas protón ionizables contruídos con eslabones de 1H-pirazol-3,5-disustituído y cadenas de tetraetilenglicol, de fórmula general **XLIIIa** ($\text{Z}=\text{O}$) se llevó a cabo utilizando trietilamina en relación molar 1:3 como aceptor de hidrácido y en ausencia de cloruro de cesio³⁶. Como se ha citado anteriormente, en este caso se obtuvieron los coronas monómero y dímero de 18 y 36 miembros con rendimientos del 12 y 10%, respectivamente.

Anteriormente se había comprobado³⁶ que la presencia de trietilamina influye decisivamente en los rendimientos con que se obtienen los ésteres coronas de 1-metilpirazol-3,5-disustituído. En concreto, se ha observado que

mientras la reacción de ciclación llevada a cabo en ausencia de dicha base conduce únicamente al macrociclo de tipo monómero (18 miembros) con muy bajo rendimiento ($\approx 2\%$), el ensayo en presencia de tres moles de trietilamina por mol de dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) da lugar a los coronas monómero y dímero (18 y 36 miembros) con rendimientos del 54 y 23 %, respectivamente.

En este trabajo se ha llevado a cabo la reacción entre el dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) y dietilenglicol, en presencia de cloruro de cesio, trietilamina como aceptor de hidrácido y cumpliendo las condiciones del principio de dilución, es decir, adición lenta y simultánea de los reactivos (figura 64). Dada la insolubilidad del dicloruro de ácido **3a** fue necesario utilizar una mezcla benceno-tetrahidrofurano como disolvente.

- METODO A.- Relación estequiométrica **3a**:TEA 1:4

La reacción del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) con dietilenglicol, realizada cumpliendo las condiciones del principio de dilución, en una mezcla benceno-tetrahidrofurano (v/v $\approx 3:1$), bajo el efecto catalítico del cloruro de cesio (relación 1:1) y en presencia de un exceso de trietilamina (relación 1:4), conduce por una parte a una suspensión de cloruro de cesio e hidroccloruro de trietilamina, que se separan por filtración y un sólido pegajoso que queda adherido a las paredes del matraz. A partir del filtrado se obtiene un bruto de reacción consistente en una compleja mezcla que analizada mediante cromatografía de placa fina sobre gel de sílice, utilizando la mezcla acetona/cloroformo (v/v 4:1) como eluyente revela la presencia de un producto de $R_f=0,5$ y de una mezcla de productos con R_f muy bajo.

El producto de $R_f=0,5$ precipitó mayoritariamente cuando la mezcla anterior fue tratada con acetona y el resto se separó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión, utilizando mezclas de acetona/cloroformo de polaridad creciente. De esta forma se aisló el tetraéster corona **10** como un sólido blanco de $P_f=258-260^\circ\text{C}$ con un rendimiento global muy bajo (2%). Los datos analíticos y espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C indican que se

trata de un derivado cíclico y su espectro de masas, registrado mediante la técnica FAB⁺ confirma claramente el carácter dímero del corona por la aparición del pico correspondiente al ión molecular protonado ($MH^+=453$, 100%), que coincide con el pico base del espectro.

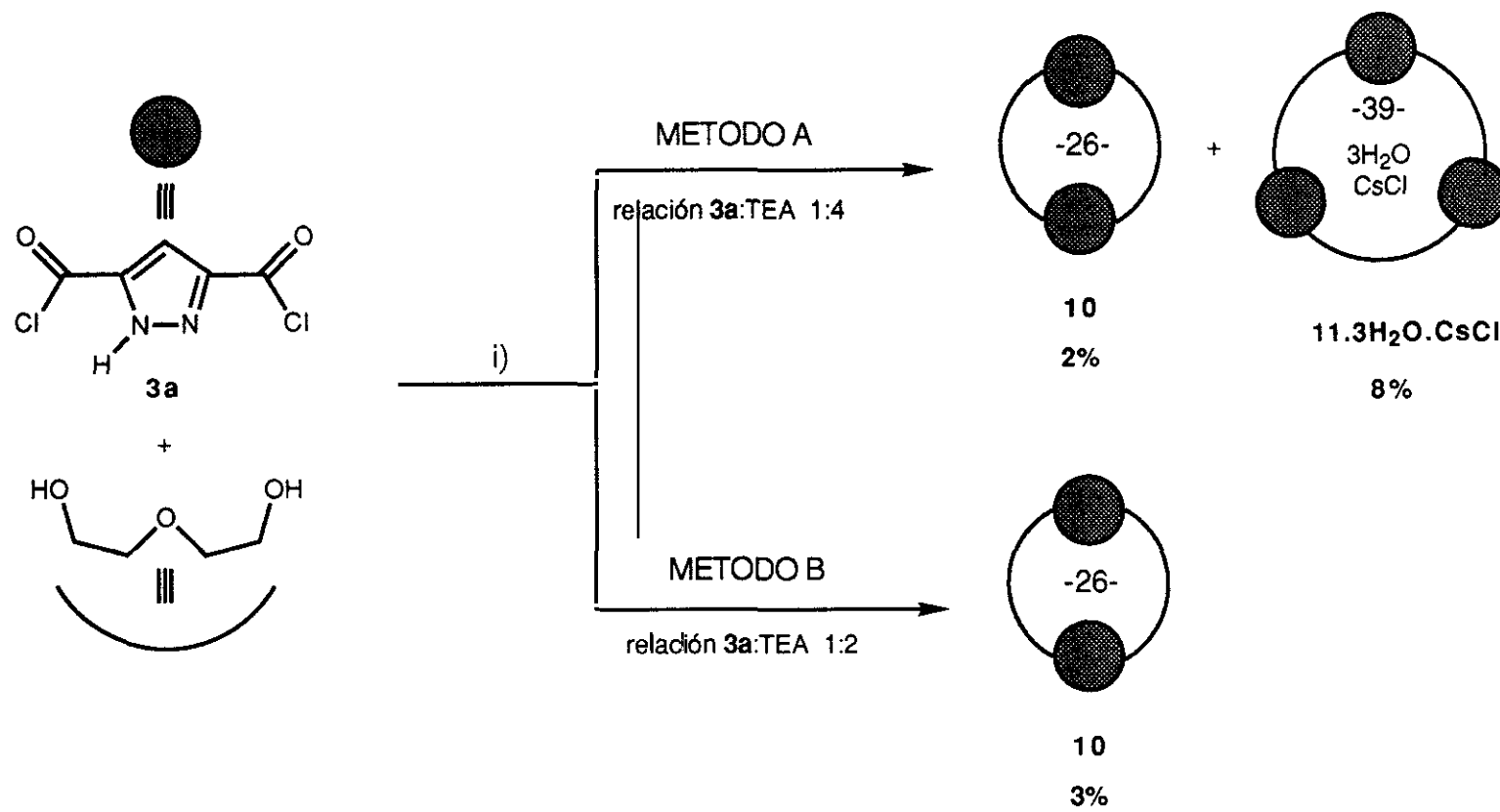
Desgraciadamente, a partir de la cromatografía anterior no fue posible el aislamiento de ningún otro producto de reacción con suficiente grado de pureza como para ser inequívocamente identificado. Sin embargo, cuando el sólido pegajoso que inicialmente quedó adherido a las paredes del matraz fue tratado con agua y posteriormente lavado exhaustivamente con cloroformo pudo aislarse un sólido blanco que corresponde a un compuesto puro muy insoluble en todos los disolventes orgánicos habitualmente empleados excepto el dimetilsulfóxido. Este compuesto sinteriza a 136-138°C y funde a 238-240°C.

Los espectros de RMN de 1H y ^{13}C del sólido, registrados en dimetilsulfóxido hexadeuterado son muy similares a los observados para el corona dímero **10**, indicando claramente que se trata de una estructura cíclica. Dicho sólido contiene cloro y su análisis elemental es acorde con la fórmula empírica $C_{27}H_{30}N_6O_{15} \cdot 3H_2O \cdot CsCl$, correspondiente al hexaéster corona trímero **11** trihidratado y complejoado con una unidad de cloruro de cesio. En su espectro de masas obtenido mediante la técnica FAB⁺ aparece el ión molecular correspondiente al complejo ($MH^+=901$, 1%) y además se observan claramente los picos con m/z 733(1%) y 695(1%) correspondientes a la pérdida sucesiva de CsCl y dos moléculas de agua, respectivamente.

Admitiendo la estructura propuesta para el complejo **11**·3H₂O·CsCl se deduce que éste ha sido obtenido con un rendimiento del 8%.

- METODO B. Relación estequiométrica **3a**:TEA 1:2.

Dado el carácter protón ionizable de los ésteres corona de 1H-pirazol y la gran basicidad de trietilamina ($pK_a=11,01$), se pensó que los bajos rendimientos con que se obtienen los ésteres corona **10** y **11** en la reacción anterior podía deberse a la deprotonación del ciclo de pirazol en presencia de un exceso de base. Por esta razón, se ha llevado a cabo un experimento



i) C₆H₆/THF, N₂, CsCl, 60°C

Figura 64

adicional, utilizando únicamente la cantidad estequiométrica de trietilamina necesaria para fijar el ácido clorhídrico que se desprende en la reacción (relación **3a**:TEA 1:2).

En estas condiciones no se observó la formación del sólido pegajoso a partir del cual se obtuvo el complejo del corona trímero **11**. En este caso, una vez eliminada la mezcla de CsCl e hidrocloreuro de trietilamina por filtración de la suspensión inicial, se obtuvo una mezcla de productos análoga a la de la reacción anterior. A partir de esta mezcla, utilizando procedimientos de purificación similares a los descritos anteriormente, se obtuvo únicamente el corona dímero **10** con un rendimiento del 3%.

Como puede observarse, en ambos casos el rendimiento obtenido en el compuesto de carácter dímero **10** es considerablemente más bajo que el descrito en la bibliografía^{35b,36} para el tetraéster corona construido con cadenas de tetraetilenglicol (10%). Cabe suponer que la razón principal de los bajos rendimientos obtenidos reside en la menor longitud de la cadena de diol, que favorece los procesos de polimerización lineal frente a los de ciclación. Esto podría justificar la formación de subproductos muy insolubles que no se han podido aislar e identificar.

1.3.2.2.- CICLACION UTILIZANDO OXIDO DE DI(N-BUTIL)ESTAÑO.

Se ha descrito en la bibliografía que la reacción entre dioles y óxido de di(n-butil)estaño permite la obtención de estannoxanos cíclicos, los cuales, mediante la reacción con dicloruros de ácido dan lugar a macrolactonas cíclicas de diferentes tamaños con buenos rendimientos ^{65,66}.

La adición del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) sobre el estannoxano previamente sintetizado por condensación entre el dietilenglicol y el óxido de di(n-butil)estaño, se llevó a cabo en condiciones de alta dilución, y empleando una mezcla benceno-tetrahidrofurano (v/v 1:1) como disolvente (figura 65). En estas condiciones, una vez eliminadas las sales de estaño por filtración, se obtiene a una mezcla cuyo análisis cromatográfico (acetona/cloroformo v/v 4:1) indica la presencia del corona **10** ($R_f=0,5$) junto con otros productos de R_f inferior.

Utilizando un procedimiento de aislamiento y purificación similar al empleado en los ensayos precedentes, se obtiene el corona dímero **10** con un 10% de rendimiento, comparable con el obtenido en ésteres corona de 1H-pirazol de 38 miembros. Junto con el macrociclo **10** se obtuvieron otros compuestos con Rf inferior mezclados íntimamente con una gran cantidad de subproductos de estaño, como pudo comprobarse en base a las señales de los grupos n-butilo en los espectros de ¹H-RMN. Esta circunstancia no ha permitido la separación e identificación de los diferentes componentes de la mezcla.

1.3.2.3.-SINTESIS POR ETAPAS.

La síntesis del dihidroxiderivado **9** ha abierto una nueva vía de preparación de macrociclos de pirazol 3,5-disustituído de tipo éster protón ionizables.

Con el fin de investigar nuevos métodos de síntesis del macrociclo **10**, se ha llevado a cabo la reacción entre el podando **9** y el dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**), en las condiciones indicadas por el principio de dilución (PD), bajo el efecto catalítico del cloruro de cesio y utilizando trietilamina en relación molar 1:2 como aceptor de hidrácido (figura 66). Siguiendo un método de purificación similar al descrito anteriormente, del bruto de reacción obtenido se aísla el macrociclo **10** con un 10% de rendimiento.

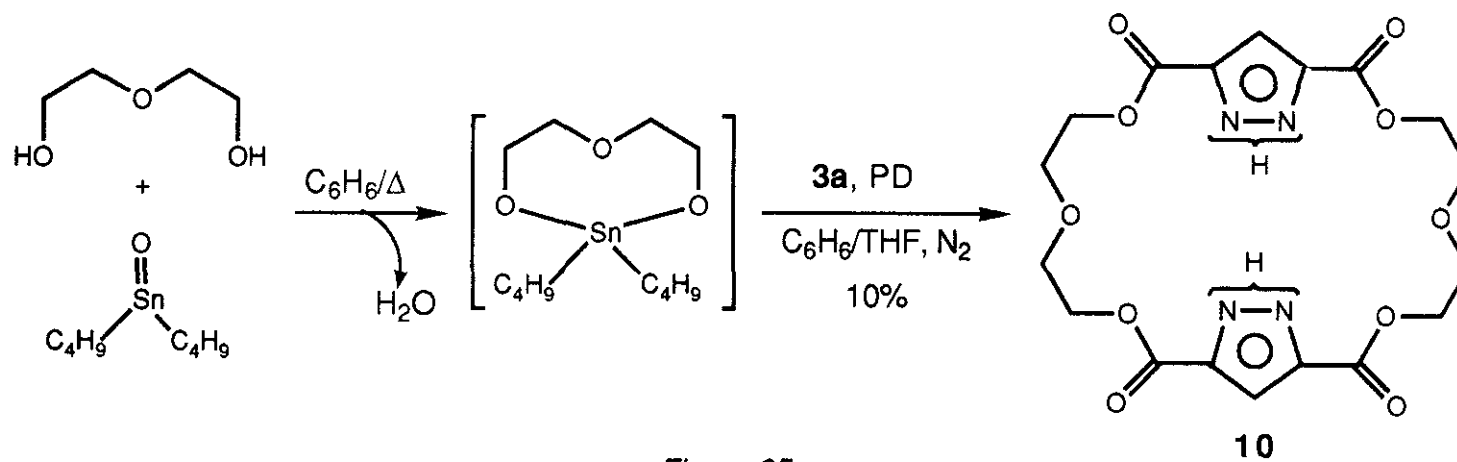


Figura 65

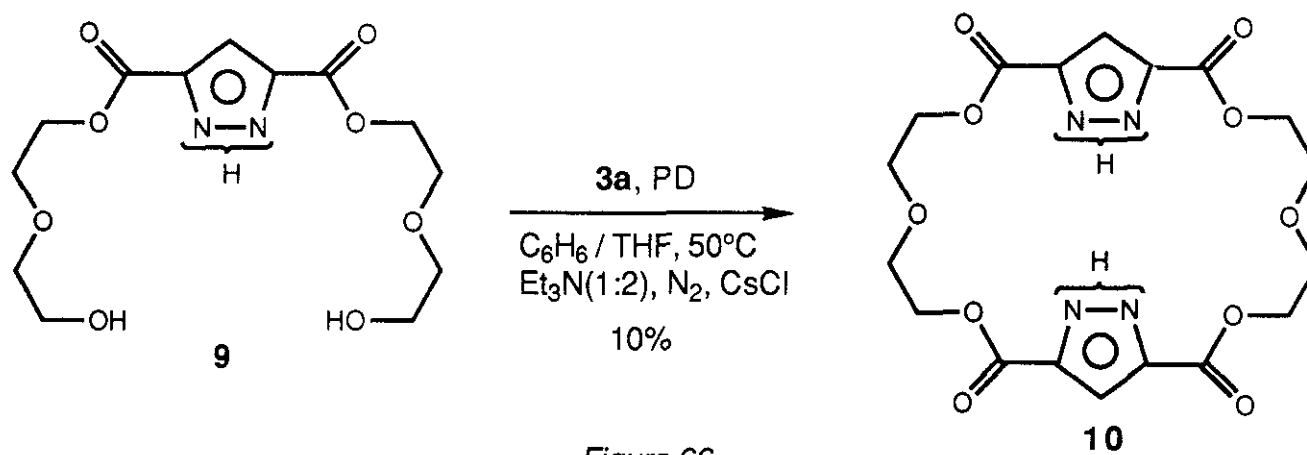


Figura 66

1.3.3.- SINTESIS VIA DESBENCILACION.

Como se ha citado anteriormente, basándose las investigaciones de Murakami y cols⁶⁷, en un trabajo previo se ha llevado a cabo la síntesis de macrociclos de 1H-pirazol-3,5-disustituído de tipo éster por desprotección de los correspondientes ésteres corona 1-bencil sustituídos con tricloruro de aluminio en disolución de benceno anhidro ³⁹(figura 67).

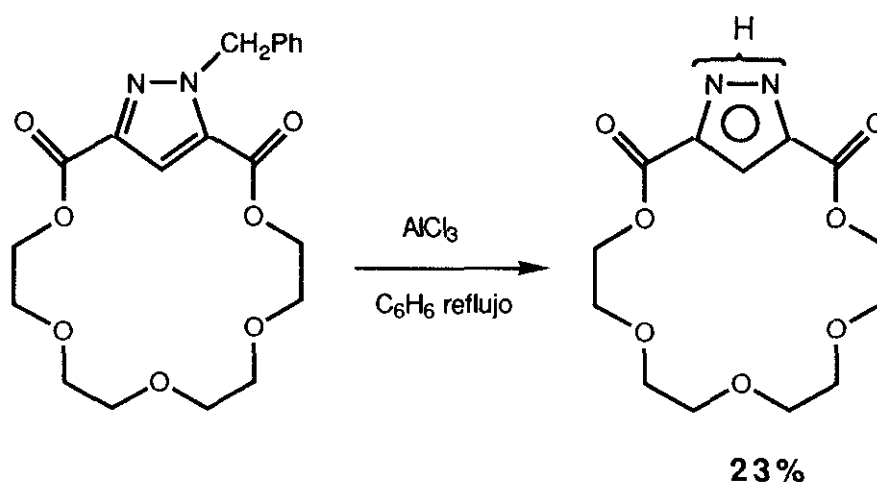


Figura 67

La reacción transcurre con formación de difenilmetano como subproducto de reacción, generado en una reacción de Friedel-Craft entre el catión bencilo formado en el transcurso del proceso y el benceno que se utiliza como disolvente. En el caso de pirazoles 1-bencil sustituídos, la reacción debe transcurrir mediante la formación de un complejo de aluminio, a través del par electrónico de tipo sp^2 del anillo de pirazol, con pérdida posterior del catión bencilo (figura 68).

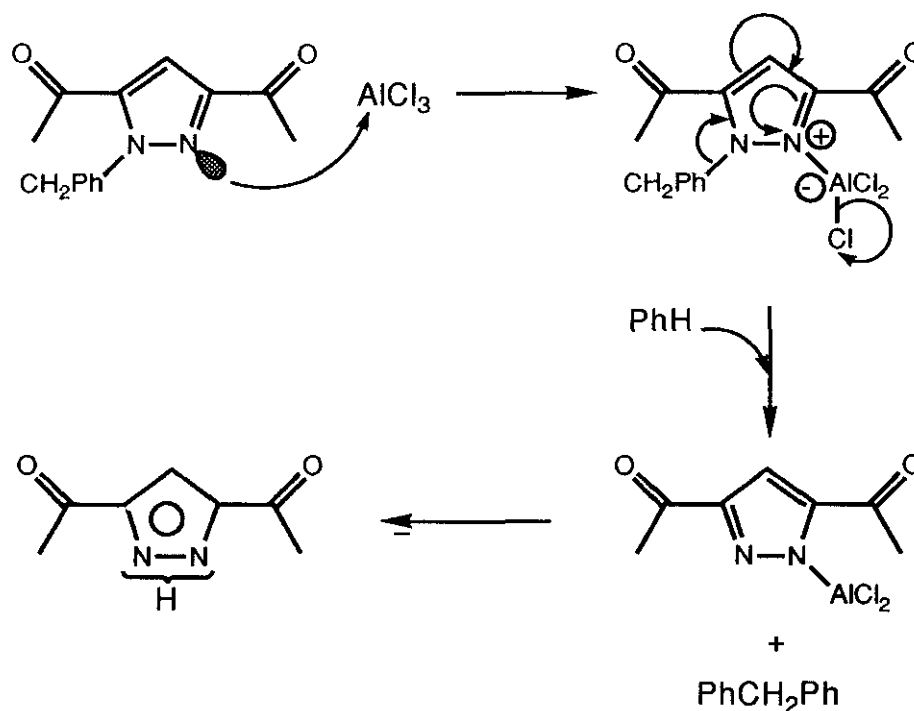


Figura 68

1.3.3.1.- SINTESIS DE ÉSTERES CORONA 1-BENCIL SUSTITUIDOS.

La reacción del dicloruro del ácido 1-bencilpirazol-3,5-dicarboxílico (**3c**) y dietilenglicol, llevada a cabo en condiciones de alta dilución (PD), en presencia de cloruro de cesio (relación molar 1:1) y trietilamina (relación molar 1:3) como aceptor de hidrógeno, conduce a la formación de una serie de ésteres corona 1-bencil sustituidos de 26, 39 y 52 miembros (figura 69).

Como cabía esperar, no se observa la formación del macrociclo monómero, aislándose el producto resultante de la ciclación 2:2 de tipo dímero **12** (20%, $P_f=173-175^\circ\text{C}$, MH^+ 633) y los coronas trímero **13** (6%, $P_f=63-65^\circ\text{C}$, MH^+ 949) y tetramero **14** (4%, $P_f=43-45^\circ\text{C}$, MH^+ 1265) junto con el compuesto de cadena abierta **15** (3%, MH^+ 1372).

La separación de estos compuestos resultó muy laboriosa, y se consiguió a partir del bruto de reacción realizando un fraccionamiento previo por cromatografía sobre gel de sílice a presión, utilizando como eluyente

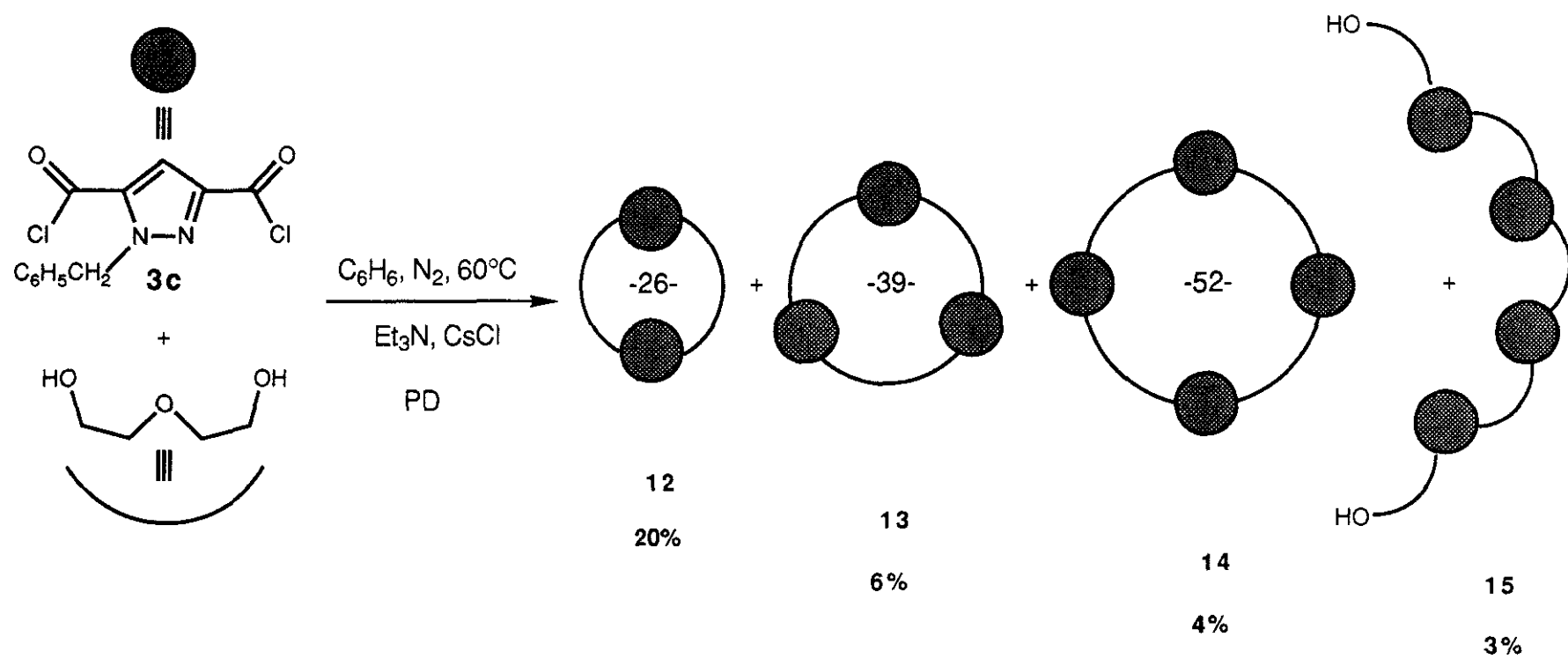


Figura 69

mezclas de acetona/cloroformo/n-hexano de polaridad creciente a partir de una proporción v/v 1:1:1. La separación y purificación final se consiguió mediante sucesivos desarrollos en cromatografía de placa fina preparativa, utilizando como eluyente la mezcla acetona/cloroformo/n-hexano v/v 1:1:1 .

1.3.3.2.- REACCION DE DESBENCILACION.

La reacción del macrociclo de carácter dímero **12** con tricloruro de aluminio en disolución de benceno anhidro y a reflujo, conduce a la obtención de una compleja mezcla de compuestos a partir de la cual se aísla mediante cromatografía preparativa de placa fina sobre gel de sílice (acetona/cloroformo v/v 4:1) el tetraéster dímero de 1H-pirazol **10** ($R_f=0,5$) con un rendimiento del 10% (figura 70).

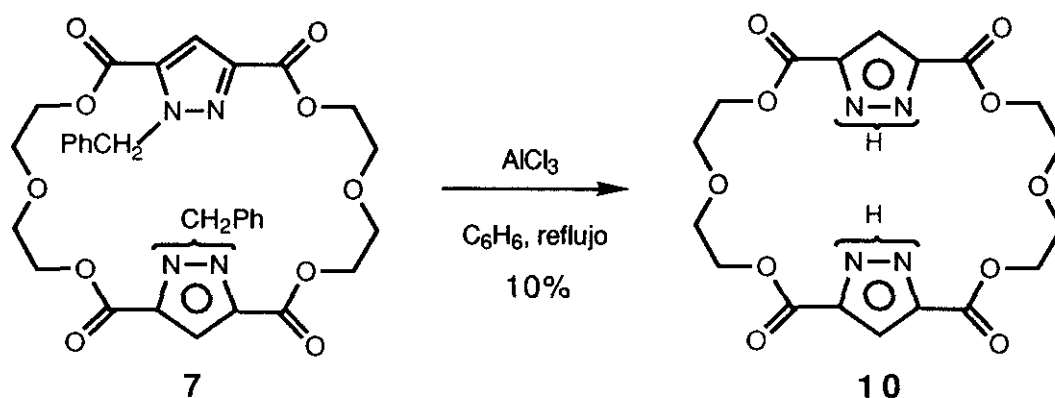


Figura 70

1.3.4.-IDENTIFICACION DE LAS ESTRUCTURAS.

1.3.4.1.- MACROCICLOS DE 1H-PIRAZOL-3,5-DISUSTITUIDO.

- DETERMINACION DEL PESO MOLECULAR.

En el espectro de masas del macrociclo dímero **10**, registrado mediante la técnica FAB⁺, el pico base es el correspondiente al ión molecular protonado MH⁺ (m/z 453). A partir de él se observan una serie de fragmentaciones de tipo a(C₂H₄O) y b(C₇H₆N₂O₅), con pérdidas de 44 y 200 unidades de masa, respectivamente (figura 71).

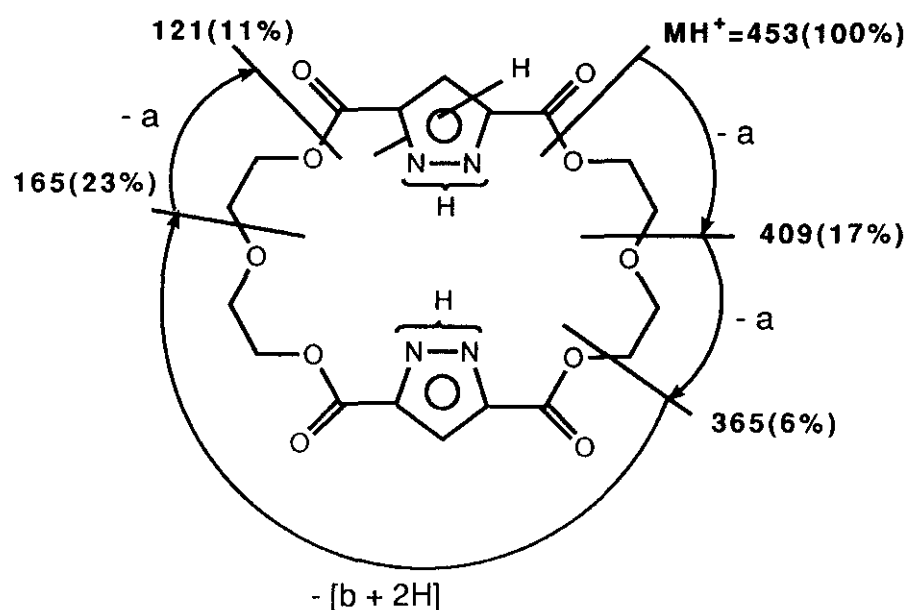


Figura 71

En el espectro de masas del complejo **11.3H₂O.CsCl** se observa la aparición del correspondiente ion molecular protonado [MH⁺.3H₂O.CsCl] con baja intensidad (1%). A partir del ion molecular se observan otros dos

interesantes picos con m/z 733(1%) y 695(1%) correspondientes a las pérdidas sucesivas de CsCl y $2H_2O$, respectivamente. Finalmente se observa la presencia de tres picos con m/z 612(2%), 408(22%) y 204(100%) cuya aparición puede explicarse mediante rupturas de los enlaces C-O características de ésteres corona³⁵. La secuencia de fragmentaciones propuesta se indica en la figura 72.

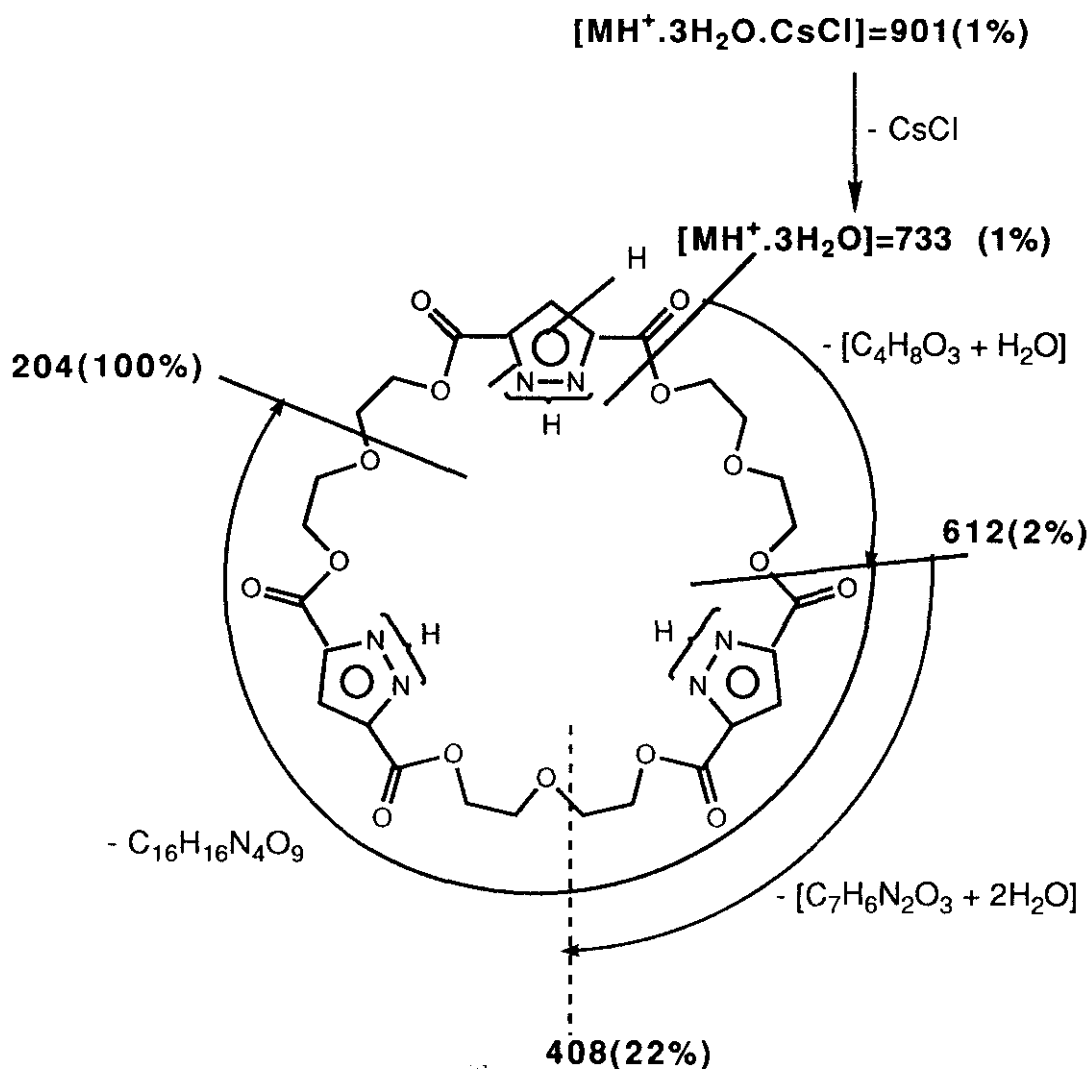


Figura 72

- ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

En el espectro infrarrojo del macrociclo **10**, registrado en pastilla de KBr se observa una fina banda situada a 3250 cm^{-1} correspondiente a la tensión del enlace NH en el anillo de pirazol, otra muy intensa a 1725 cm^{-1} asignable a la vibración del grupo carbonilo y finalmente dos bandas correspondientes a las tensiones asimétrica y simétrica en el enlace C-O, situadas a 1300 y 1260 cm^{-1} respectivamente.

En el compuesto de carácter trímero **11**, la presencia de moléculas de agua provoca la aparición de una banda muy ancha entre 3600 y 2500 cm^{-1} , con un pico observable a 3400 cm^{-1} . Finalmente pueden apreciarse las bandas de tensión C=O y C-O mucho más anchas que el el caso anterior situadas a 1720 y 1240 cm^{-1} , presentando esta última un hombro perfectamente visible situado a 1210 cm^{-1} .

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO 13.

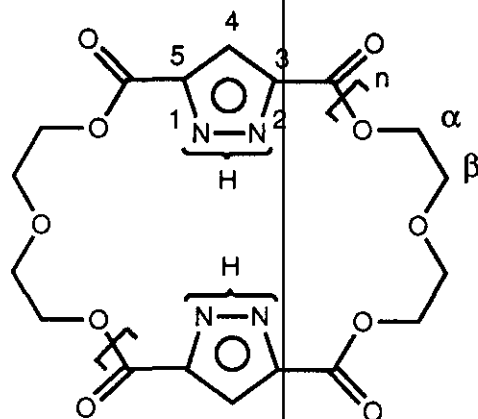
El espectro de ^{13}C -RMN del macrociclo **10** registrado en dimetilsulfóxido hexadeuterado (tabla 6) es congruente con una estructura de carácter simétrico, como lo demuestra la aparición de señales simples tanto para los grupos carbonilo ($159,6\text{ ppm}$) como para los carbonos en posiciones α y β de la cadena ($67,8$ y $63,3\text{ ppm}$, respectivamente).

Es interesante señalar que la señal correspondiente a los carbonos C(3) y C(5) del anillo de pirazol aparecen como una señal muy ancha, centrada a 138 ppm como consecuencia del equilibrio prototrópico entre las posiciones N(1) y N(2) del anillo de pirazol.

Se ha propuesto que este proceso tiene lugar siguiendo un mecanismo interanular⁶⁸, a través de un dímero cíclico, ó mediante la interacción con moléculas de agua⁶⁹ (figura 73).

Tabla 6

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ ,ppm) DE ^{13}C -RMN (50MHz, DMSO- d_6 , DESACOPLADO)
DE ESTERES CORONA DE 1H-PIRAZOL-3,5-DISUSTITUIDO



Comp	n	C(3,5)=O	Pirazol		Cavidad macrocíclica	
			C(4)	C(3,5)	C(α)	C(β)
10	1	159,6	110,6	138,4*	63,3	67,8
11.3H₂O.CsCl	2	159,6	110,9	138,9*	63,9	68,1

* Señal ancha

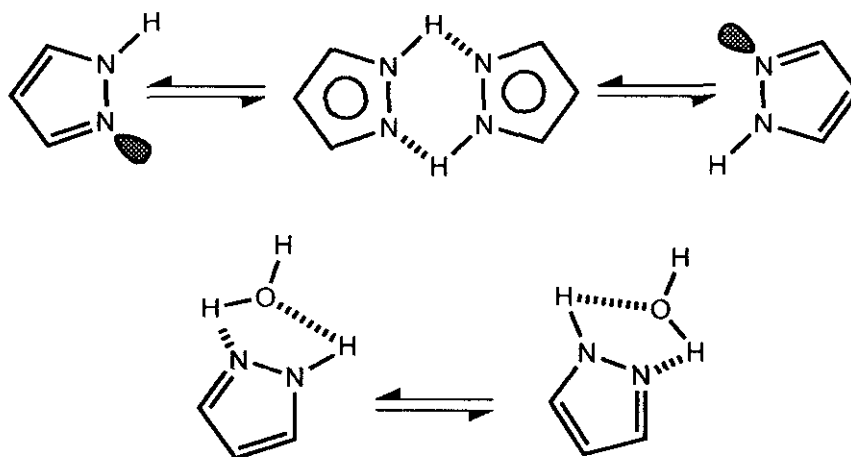


Figura 73

Aunque hasta la fecha no se han conseguido cristales adecuados para llevar a cabo un estudio de la estructura cristalina mediante difracción de rayos X, a partir de un modelo CPK del macrociclo **10** no se descarta que el intercambio protónico intramolecular entre los dos anillos de pirazol pudiera tener lugar cuando los nitrógenos se orientan hacia el interior de la cavidad macrocíclica (figura 74). Por otra parte, dado el tamaño y la relativa flexibilidad de este receptor, el equilibrio prototrópico podría tener también lugar siguiendo un mecanismo combinado mediante la intervención de moléculas de agua (figura 75).

Por otra parte, el espectro de ^{13}C -RMN del complejo $[\mathbf{11} \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CsCl}]$, registrado en dimetilsulfóxido hexadeuterado, es muy similar al descrito anteriormente para el corona dímero **10**. La molécula presenta una estructura simétrica en disolución, como lo demuestra la aparición de señales sencillas tanto para los carbonos de los grupos carbonilo (159,6 ppm) como para los metilenos en posiciones α y β (68,1 y 63,9 ppm, respectivamente). Por otra parte, la existencia de intercambio protónico entre las posiciones N(1) y N(2) de los anillos de pirazol queda confirmada por la aparición de una señal ancha centrada a 138,9 ppm.

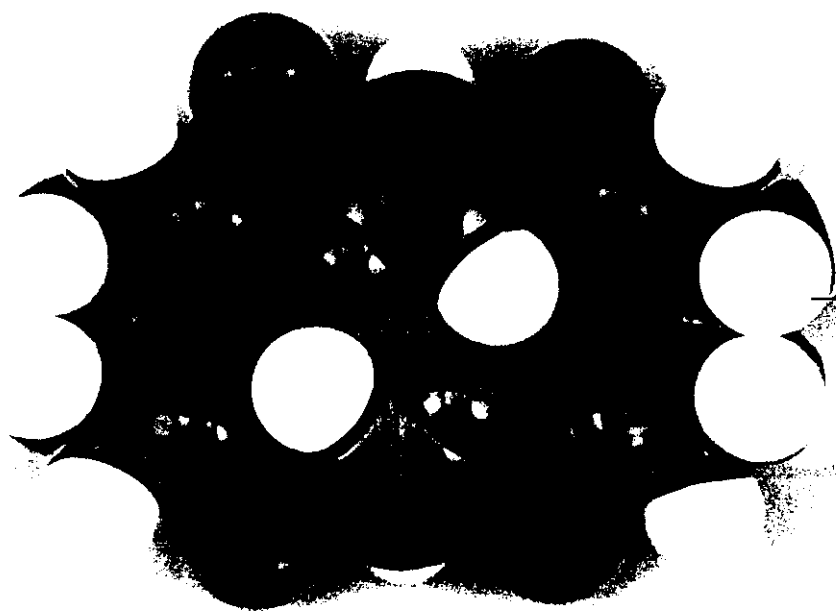
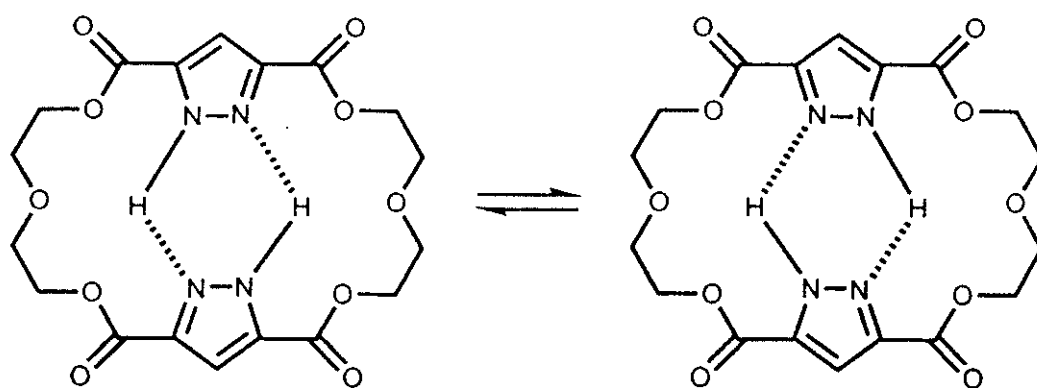


Figura 74

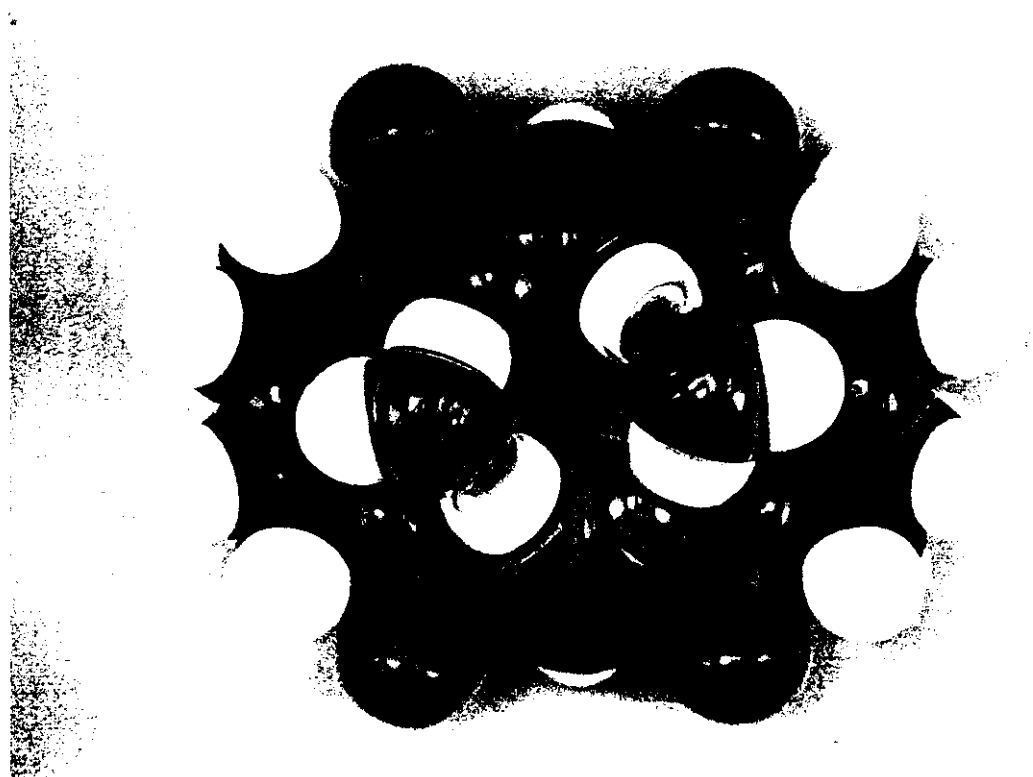
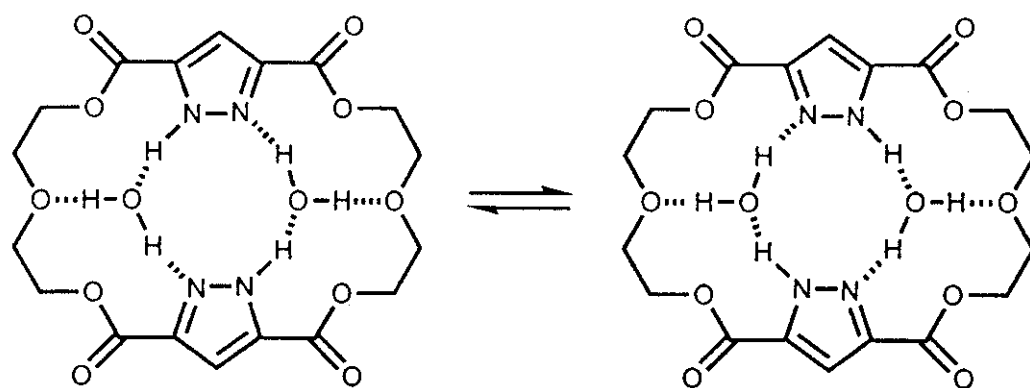


Figura 75

La existencia de prototropía en el compuesto de carácter trímero **11** no es sorprendente, ya que se ha descrito en la bibliografía^{48,70} que el anillo de pirazol podría establecer también este tipo de equilibrios por formación de especies trímeras, unidas mediante interacciones por puente de hidrógeno (figura 76a). Por otra parte, dado que se ha comprobado la existencia de moléculas de agua, éstas podrían intervenir activamente en el equilibrio tautomérico (figura 76 b), siguiendo un mecanismo similar al descrito en la figura 75 para el corona dímero.

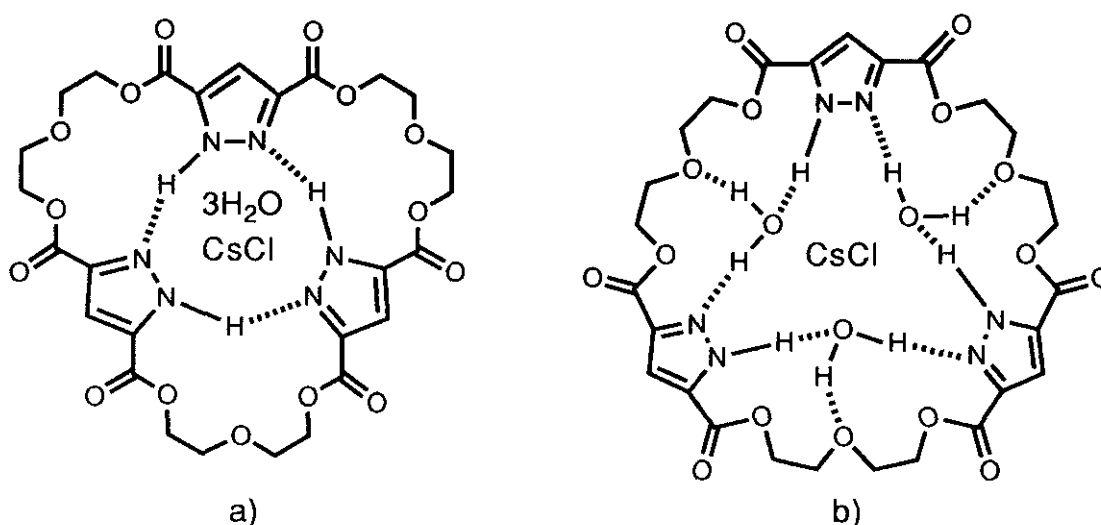


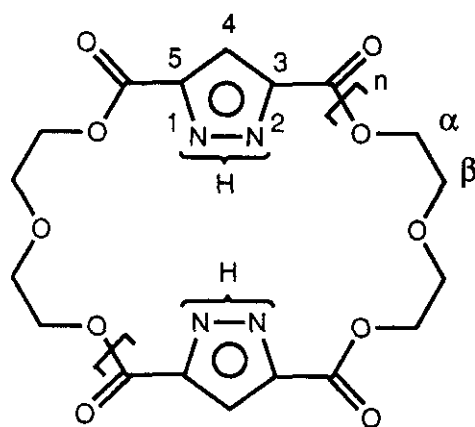
Figura 76

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTON.

En los espectros de ¹H-RMN de los macrociclos **10** y **11** (tabla 7) se aprecian dos estrechos multipletes correspondientes a los metilenos en posiciones α y β centrados a 4,39 y 3,76 ppm en el caso del macrociclo **10** y a 4,37 y 3,76 ppm en el **11**, respectivamente. La equivalencia de estas señales confirma una vez más el carácter simétrico de ambas estructuras. Por otra parte, es interesante destacar que en el macrociclo de carácter dímero la señal del protón C(4)H del anillo de pirazol aparece como un singlete situado

Tabla 7

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ ,ppm) DE ^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6)
DE ESTERES CORONA DE 1H-PIRAZOL-3,5-DISUSTITUIDO



Comp	n	Pirazol		Cavidad macrocíclica		H ₂ O
		C(4)H	NH	CH ₂ (α)	CH ₂ (β)	
10	1	7,03(s)	14,5*	4,39(m)	3,76(m)	—
11.3H₂O.CsCl	2	7,13(s) 7,10(s) 7,01(s)	14,8*	4,37(m)	3,76(m)	3,41*

* Ancha, desaparece por tratamiento con D₂O

a 7,03 ppm, mientras que en el compuesto trímero se observan tres, situados a 7,13 , 7,10 y 7,01 ppm.

En ambos espectros destaca la aparición de una señal ancha, centrada a $\approx 14,5$ ppm, correspondiente al hidrógeno tautomérico. Este desplazamiento químico anormalmente alto ha sido observado⁷¹ para protones implicados en interacciones de tipo N...H-N, lo que parece indicar que los protones unidos al anillo de pirazol pueden estar directamente ligados por puente de hidrógeno. Este hecho parece confirmar la hipótesis propuesta anteriormente en relación con el equilibrio interanular entre las dos formas tautómeras (figuras 74 y 76a).

Es importante señalar que en el espectro del complejo **11.3H₂O.CsCl** se observa otra señal ancha centrada a 3,41 ppm, que desaparece cuando la muestra se agita con agua deuterada y cuya integral corresponde a 6 protones. Esta señal ha sido asignada a los protones de las tres moléculas de agua de hidratación.

1.3.4.2.- MACROCICLOS DE 1-BENCILPIRAZOL-3,5-DISUSTITUIDO.

- DETERMINACION DEL PESO MOLECULAR.

En los espectros de masas de los compuestos cíclicos **12-15** se observa la presencia de los picos correspondientes a los iones moleculares protonados MH⁺ (tabla 8), además de una serie de señales que corresponden a fragmentaciones comunes y sucesivas a partir de los enlaces C-O en los grupos éster. Este tipo de pérdidas ha sido observado en otros macrociclos de 1-bencilpirazol-3,5-disustituído de tipo poliéster-poliéter de mayor tamaño ^{35c}.

En los espectros de masas de los receptores cíclicos **12-14**, a partir del ión molecular protonado MH⁺ se observan señales de menor intensidad que corresponden a pérdidas de 44, 288 y 272 unidades de masa. Dichos picos son asignables a fragmentaciones de tipo a(C₂H₄O), b(C₁₄H₁₂N₂O₅) y

$c(C_{14}H_{12}N_2O_4)$, respectivamente. Además se observan pérdidas de 91 unidades de masa, características de la presencia de grupos bencilo.

Tabla 8

Compuesto	MH ⁺	(%)
12	633	100
13	949	100
14	1265	100
15	1371	5

En el espectro de masas del compuesto dímero **12** el pico base coincide con el correspondiente al ión molecular protonado $MH^+=633$. A partir de él se observan señales cuya presencia se puede explicar admitiendo la secuencia de fragmentaciones indicada en el esquema (figura 77).

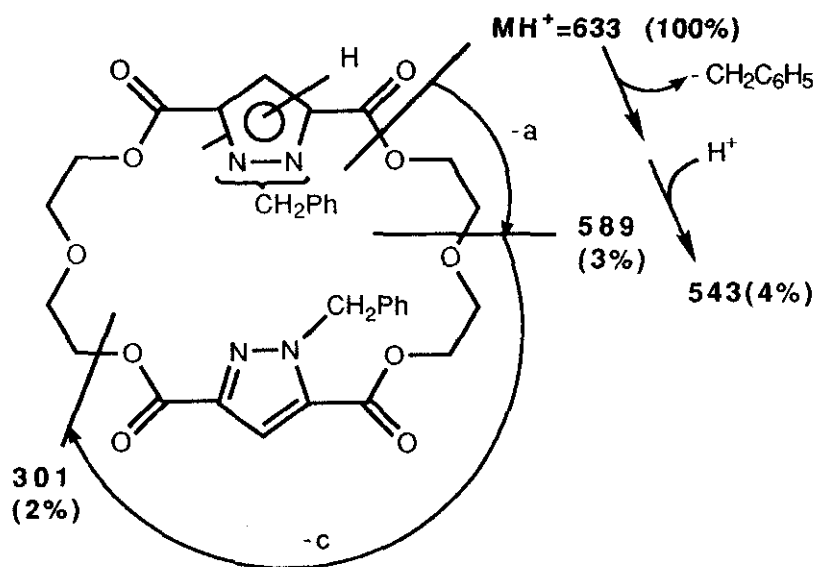
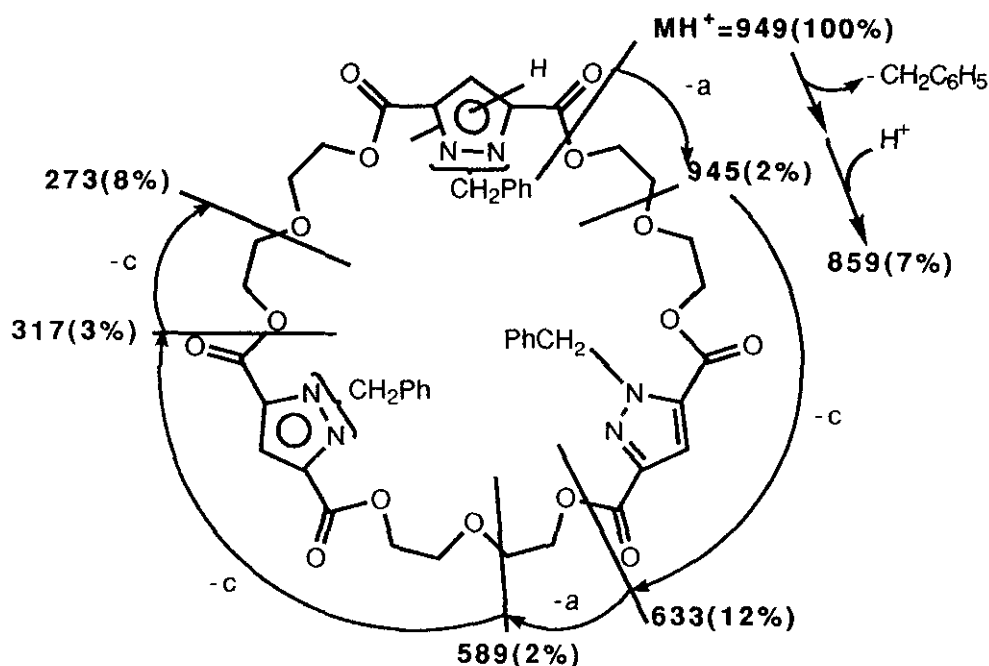


Figura 77

Se ha descrito en la bibliografía^{35c} que en los coronas dímeros el pico correspondiente al ión molecular suele ser muy intenso y se fragmenta simétricamente originando el pico $MH^+/2$. En este caso no se observa el pico correspondiente a esta fragmentación, aunque sí aparece un pico de m/z 301 resultante de la pérdida sucesiva de un fragmento de tipo a y otro de tipo c, a partir del ión molecular.

De manera similar, en el espectro de masas del compuesto **13** (figura 78), de carácter trímero, a partir del ión molecular protonado $MH^+=949(100\%)$, que coincide con el pico base del espectro, se observan tres pérdidas sucesivas de fragmentos de tipo a (C_2H_4O) y c ($C_{14}H_{12}N_2O_4$), junto con la correspondiente al grupo bencilo.



esquema 78

En el caso del macrociclo de tipo tetrámero **14** pueden observarse además de los iones moleculares protonado(MH^+) y diprotonado(MH_2^+), los picos correspondientes a pérdidas de los fragmentos de tipo $a(C_2H_4O)$, $c(C_{14}H_{12}N_2O_4)$ y $(a+c)$ (figura 79).

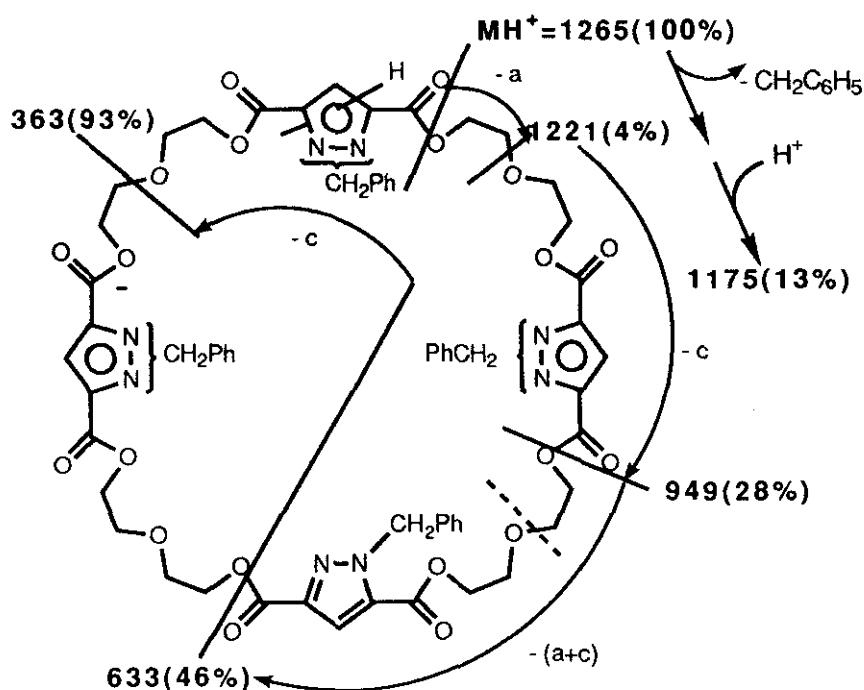
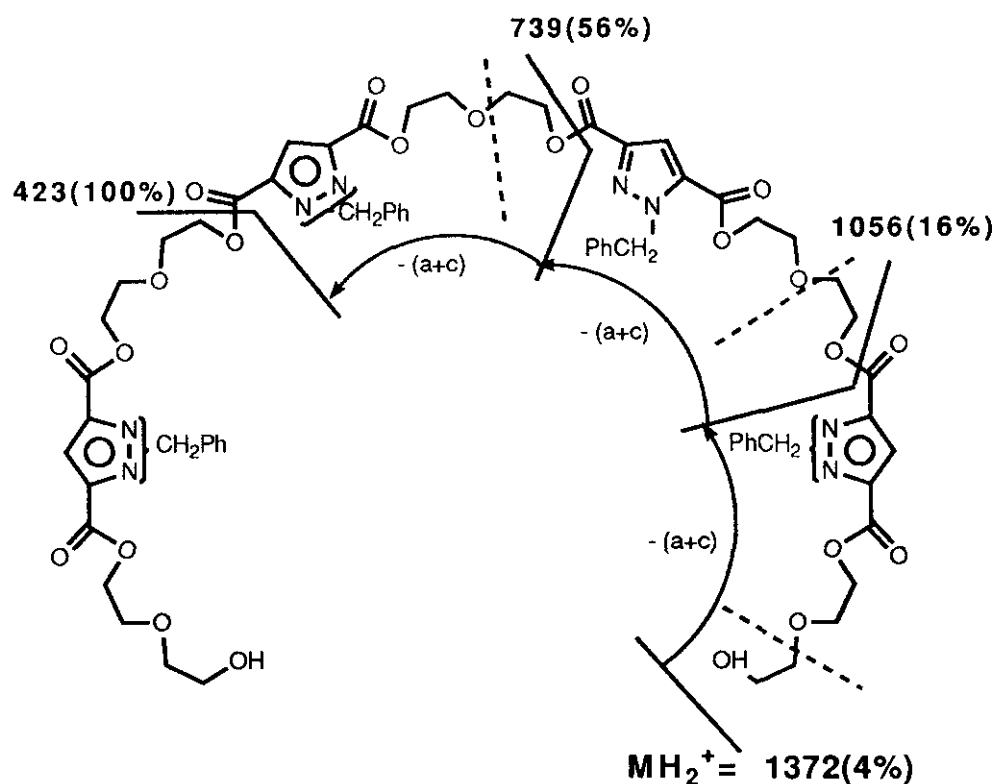


Figura 79

Finalmente, en el espectro de masas del dihidroxiderivado **15**, la pérdida sucesiva de 3 unidades de tipo $(a+c)$ a partir de su ión molecular diprotonado MH_2^+ conduce al pico base 423(100%) (esquema 73).



esquema 73

- ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

Los espectros IR de los coronas **12-14**, registrados en pastilla de KBr, presentan una intensa banda situada a 1720 cm^{-1} asignable a la vibración de tensión del enlace $C=O$ en el grupo éster y otras tres centradas a 1260 , 1210 y 1090 cm^{-1} correspondientes a la tensión del enlace $C-O$, tanto en el grupo éster como en el éter.

En el espectro correspondiente al compuesto de cadena abierta **15**, registrado en película líquida, se observan bandas similares situadas a 1730 , 1265 , 1220 y 1090 cm^{-1} junto a otra muy ancha centrada a 3420 cm^{-1} , característica de la tensión $O-H$ en grupos hidroxilo.

Es interesante señalar la presencia, en todos los casos de una sólo banda de tensión $C=O$, a diferencia de otros ésteres de pirazol N-sustituído,

en los cuales, la asimetría del anillo aromático induce dos diferentes frecuencias de vibración en los grupos carbonilo contiguos⁴⁶.

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO 13.

Los desplazamientos químicos observados en el espectros de ¹³C-RMN del corona de carácter dímero **12** demuestran que el carácter asimétrico del anillo de pirazol se manifiesta en mayor ó menor medida en todos sus carbonos, dependiendo de su proximidad al grupo bencilo (tabla 9). Las señales correspondientes a los grupos carbonilo unidos a las posiciones 3 y 5 del anillo de pirazol aparecen a 161,3 y 158,8 ppm, mientras que los carbonos C(3) y C(5) lo hacen a 142,0 y 135,9 ppm, respectivamente. Estos datos son congruentes con los descritos previamente en la bibliografía en derivados cíclicos y acíclicos de 1-bencilpirazol de 36 miembros³⁵, a partir de los cuales se determinó que las señales más desapantalladas corresponden a las posiciones más alejadas del grupo bencilo. Las diferencias de desplazamiento químico observadas ($\approx 6-9$ ppm para los carbonos C(3) y C(5), y $\approx 2-3$ ppm entre los carbonos C(3)O y C(5)O) son similares a las observadas en los macrociclos **13** y **14** de mayor tamaño.

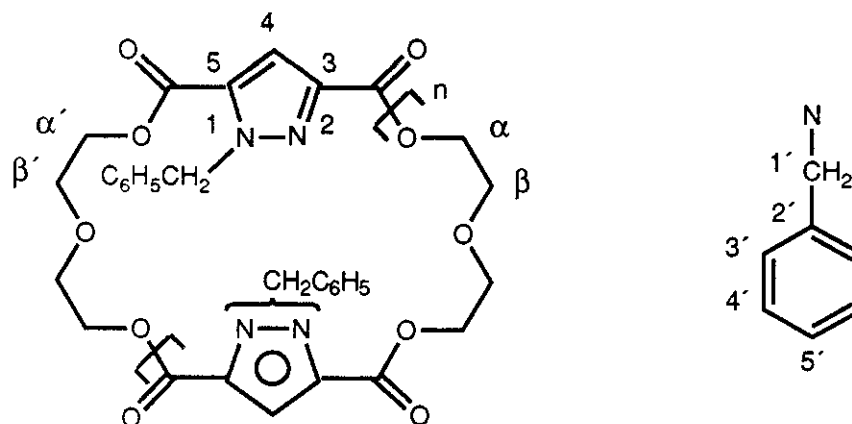
La proximidad del grupo bencilo afecta también a los carbonos metilénicos de la cadena de poliéter, de forma que pueden distinguirse los carbonos C(α), C(β) de los C(α'), C(β') más próximos al nitrógeno unido al sustituyente. Dichas diferencias ($\leq 0,5$ ppm) son máximas en el ciclo dímero, debido probablemente a una mayor rigidez conformacional.

En relación al compuesto de cadena abierta **15** (ver parte experimental), su estructura acíclica queda confirmada por la aparición de dos nuevas señales centradas a 72,4 y 61,5 ppm correspondientes a los carbonos γ y δ en las cadenas de dietilenglicol que contienen grupos hidroxilo terminales.

Por otra parte, los desplazamientos químicos correspondientes al grupo bencilo son, en todos los casos muy similares, lo que indica que se encuentra orientado hacia el exterior de la cavidad macrocíclica, no resultando afectado por el tamaño de ésta.

Tabla 9.

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3 , DESACOPLADO) DE ESTERES CORONA DE 1-BENCILPIRAZOL-3,5-DISUSTITUIDO CON CADENAS DE DIETILENGLICOL



Comp.	n	Pirazol			Grupo bencilo					Cavidad macrocíclica					
		C(3)	C(4)	C(5)	C(1')	C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	C(α)	C(α')	C(β)	C(β')	C(3)=O	C(5)=O
1 2	1	142,0	114,3	132,8	55,8	135,9	127,6	128,5	127,9	69,4	68,9	64,2	64,1	161,3	158,8
1 3	2	142,0	114,7	133,1	55,9	135,9	127,6	128,5	127,9	69,0	68,8	64,3	64,0	161,2	158,7
1 4	3	142,0	114,7	133,0	55,9	135,9	127,6	128,5	127,9	68,9	68,7	64,1	63,9	161,3	158,7

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTON.

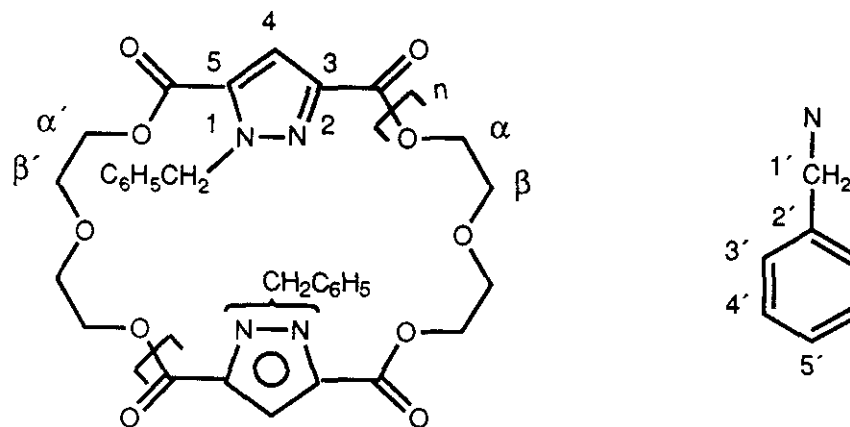
Los desplazamientos químicos observados en los espectros de ^1H -RMN (tabla 10) indican que la influencia ejercida por el grupo bencilo sobre los protones más cercanos depende fundamentalmente del tamaño de la cavidad macrocíclica.

Así, por ejemplo, en el caso de los coronas **12** y **13**, de carácter dímero y trímero, se observa la separación de dos multipletes centrados a 4,4 y 4,3 ppm, asignables a los hidrógenos unidos a las posiciones α y α' respectivamente, mientras que en el compuesto **14** (tetrámero) tan sólo aparece uno, más ancho que los anteriores situado a 4,42 ppm. Esta asimetría no afecta a los protones β y β' , más alejados de la posición ocupada por el grupo bencilo, ni siquiera en el caso del macrociclo de menor tamaño, ya que aparecen en todos los espectros bajo un multiplete centrado a $\approx 3,7$ -3,8 ppm

Es interesante señalar que en el compuesto dímero **12** la señal del protón C(4)H en el anillo de pirazol aparece ligeramente apantallada respecto a las observadas en sus homólogos de mayor tamaño. Este efecto, que ha sido observado en otros macrociclos de pirazol N-sustituído³⁵ puede explicarse admitiendo que en este macrociclo dichos protones deben estar orientados hacia el interior de la cavidad macrocíclica, en situación próxima a los oxígenos de tipo éter pertenecientes a la cadena flexible.

Tabla 10

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) DE ESTERES CORONA
DE 1-BENCILPIRAZOL-3,5-DISUSTITUIDO CON CADENAS DE DIETILENGLICOL



Comp.	n	Pirazol	Grupo bencilo		Cavidad macroclicca		
		C(4)-H	N-CH ₂	C ₆ H ₅ -	CH ₂ (α)	CH ₂ (α')	CH ₂ (β, β')
12	1	7,29(s)	5,70(s)	7,15(m)	4,42(m)	4,30(m)	3,73(m)
13	2	7,37(s) 7,36(s) 7,35(s)	5,76(s)	7,22(m)	4,48(m)	4,37(m)	3,79(m)
14	3	7,36(s) 7,34(s) 7,31(s) 7,28(s)	5,77(s)	7,23(m)	4,42(m)		3,78(m)

2.-SINTESIS DE POLIETERES CORONA DE 1H-PIRAZOL -3,5-DISUSTITUIDO

El segundo objetivo prioritario del presente trabajo es la preparación de macrociclos de 26 miembros fórmula general XLVII ($Z=H_2$) que contengan unidades de pirazol 3,5-disustituído ligados mediante uniones de tipo éter.

Es de esperar que la sustitución de los eslabones de 3,5-bis(carbonil)-1H-pirazol por otros de bis(metilen)-1H-pirazol, ligados a cadenas de dietilenglicol mediante enlaces de tipo éter influya favorablemente en la capacidad ionófora de los correspondientes macrociclos ya que, por una parte aumentará notablemente la flexibilidad de la estructura y por otra potenciará el el carácter electrodonador de los nitrógenos sp^2 del anillo de pirazol.

La síntesis de poliéteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído de tipo éter de 26 miembros se ha llevado a cabo vía desbencilación de los correspondientes coronandos 1-bencil sustituídos.

2.1.-Síntesis de precursores.

La preparación del 1-bencil-3,5-bis(bromometil)-pirazol (**17**), precursor inmediato de los macrociclos de fórmula general XLVII ($Z=H_2$) se ha llevado a cabo siguiendo la ruta sintética indicada en la figura 74

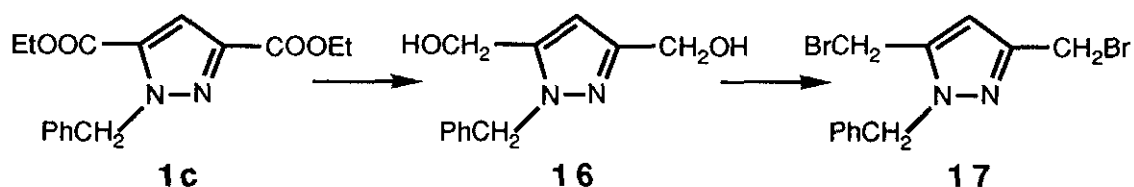
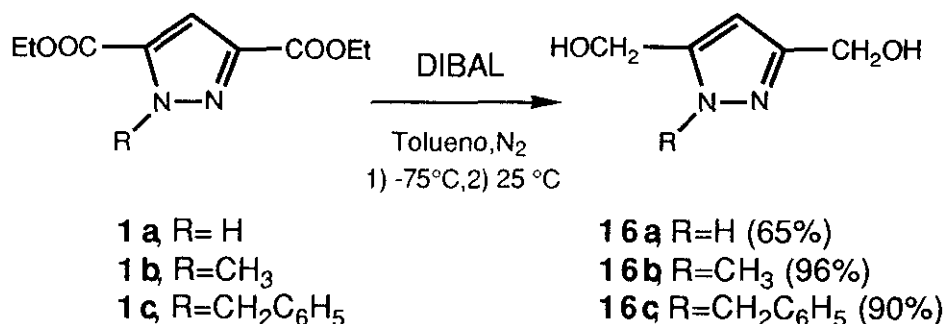


Figura 74

En 1977 Gilman y Fryer describieron la reducción del dimetiléster del ácido 1-trifenilmetilpirazol-3,5-dicarboxílico con hidruro de litio y aluminio (HLA) al correspondiente derivado de 3,5-bis(hidroximetil)-1-trifenilmetilpirazol⁷². Siguiendo un procedimiento análogo, anteriormente en nuestro laboratorio se intentó sin éxito la reducción con H_4AlLi del dietiléster del ácido 1-metilpirazol-3,5-dicarboxílico. Este resultado inesperado parecía estar de acuerdo con los ensayos previos de Greco y Pellegrini⁴⁷ que tampoco pudieron obtener el 3,5-bis(hidroximetil)-1H-pirazol por tratamiento del dimetiléster del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico con HLA. Sin embargo se logró la síntesis del 1-metil-3,5-bis(hidroximetil)pirazol con 65% de rendimiento por reducción del 1-metilpirazol-3,5-dicarbotoato de etilo empleando hidruro de litio y aluminio como agente reductor⁴⁶.

Por otra parte, utilizando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) (figura 75) se puso a punto un método de reducción de ésteres de pirazol-3,5-dicarboxílico 1H-, 1-metil y 1-bencilsustituídos **1(a-c)** a partir del cual se obtuvieron los correspondientes dihidroxiderivados **16(a-c)** con rendimientos del 65%, 96% y 90%, respectivamente^{35,46}.



esquema 75

En este trabajo se ha puesto a punto un nuevo método de preparación del dihidroxiderivado **16c** utilizando como agente reductor el hidruro de litio y aluminio en proporción molar 4:1, con rendimiento del 97% (figura 76).

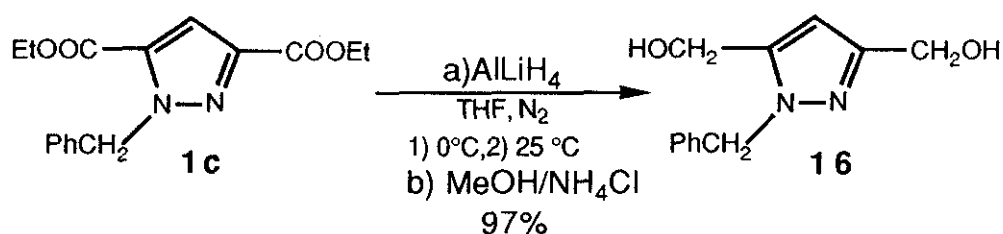


Figura 76

La novedad de este método, desde el punto de vista experimental, ha consistido en utilizar una disolución acuosa de un electrolito fuerte de carácter ácido (cloruro de amonio) en el proceso de hidrólisis. Esto permite, por una parte, hidrolizar de manera efectiva el alcóxido de aluminio formado y por otra facilitar enormemente el manejo experimental del bruto de reacción, ya que provoca la floculación de los geles formados por las sales básicas obtenidas en este proceso.

La preparación del dibromoderivado **17** se ha llevado a cabo con rendimiento ligeramente superior (97%) al previamente descrito en la bibliografía³⁵(92%) por reacción del 1-bencil-3,5-bis(hidroximetil)-pirazol (**16c**) y tribromuro de fósforo en DME anhidro y a temperatura ambiente (figura 77).

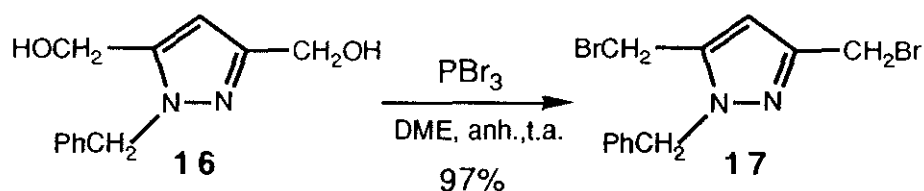


Figura 77

2.2.- Síntesis de poliéteres corona de 1-bencil- pirazol-3,5-disustituído.

La reacción del 1-bencil-3,5-bis(bromometil)pirazol (**17**) y la sal disódica del dietilenglicol, en condiciones de alta dilución y en presencia de cloruro de cesio, conduce a la formación de una serie de coronas de 26 y 39 miembros (figura 78).

La separación de los compuestos obtenidos a partir del bruto de reacción resultó extraordinariamente dificultosa y se consiguió llevando a cabo un primer fraccionamiento de la compleja mezcla inicial mediante cromatografía sobre gel de sílice a presión, eluyendo con mezclas de acetona/cloroformo/hexano de polaridad creciente y posteriormente por cromatografía en placa fina preparativa, utilizando las mismas mezclas.

De esta forma se ha aislado el macrociclo **18**, resultante de un proceso de ciclación 2:2 con un rendimiento del 18% ($MH^+=577$), junto con el compuesto de carácter trímero **19** (8%, $MH^+=865$) y el compuesto de cadena abierta **20** con un 15% de rendimiento ($MH^+=683$).

El macrociclo **18** corresponde en realidad a una mezcla de dos isómeros **18'** y **18''**, los cuales fueron separados mediante cromatografía en placa fina preparativa con rendimientos del 10 y 8%, respectivamente.

La obtención de estos dos compuestos de carácter dímero se atribuye a la diferente posición relativa de los grupos bencilo unidos al anillo de pirazol. En trabajos previos³⁵ se ha supuesto que cuando la cavidad macrocíclica se construye con eslabones de pirazol N-sustituído, las reacciones de ciclación de tipo 2:2, 3:3, 4:4, etc deberían dar lugar a mezclas de receptores isómeros en función de la posición relativa que el sustituyente unido al nitrógeno tenga dentro de ella. En el caso concreto de los coronas dímeros, se debería obtener una mezcla de dos receptores cíclicos en los que dichos sustituyentes adoptarían posiciones relativas contiguas ("cis") ó alternas ("trans") (figura 79).

La separación de los coronas **18'** y **18''** reviste gran importancia, ya que hasta ahora no existía ningún precedente del aislamiento de este tipo de isómeros en macrociclos dímeros.

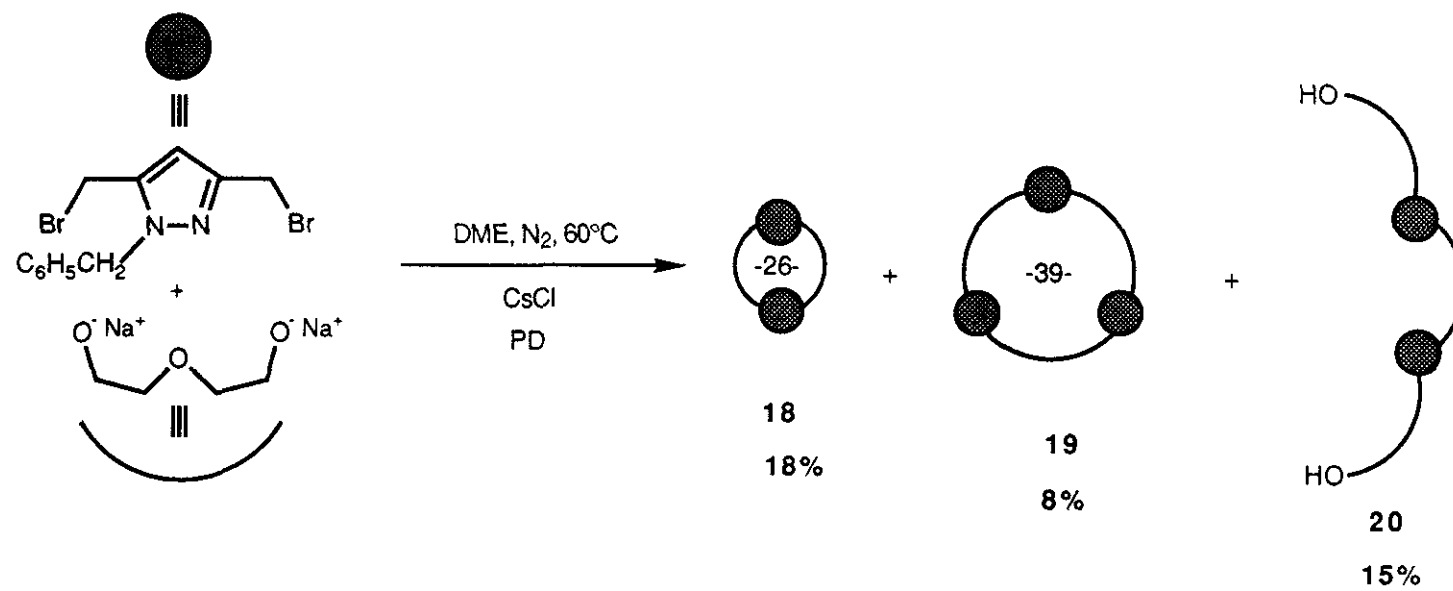


Figura78

La identificación estructural de estos compuestos se ha llevado a cabo en base a sus espectros de resonancia magnética nuclear, habiéndose asignado al compuesto **18'** una disposición de tipo "trans" y al **18''** una de tipo "cis" (figura 79).

La estructura de los coronas obtenidos se ha determinado inequívocamente a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos, tomando como base los coronandos análogos de 36 y 44 miembros **21** y **22**, respectivamente.

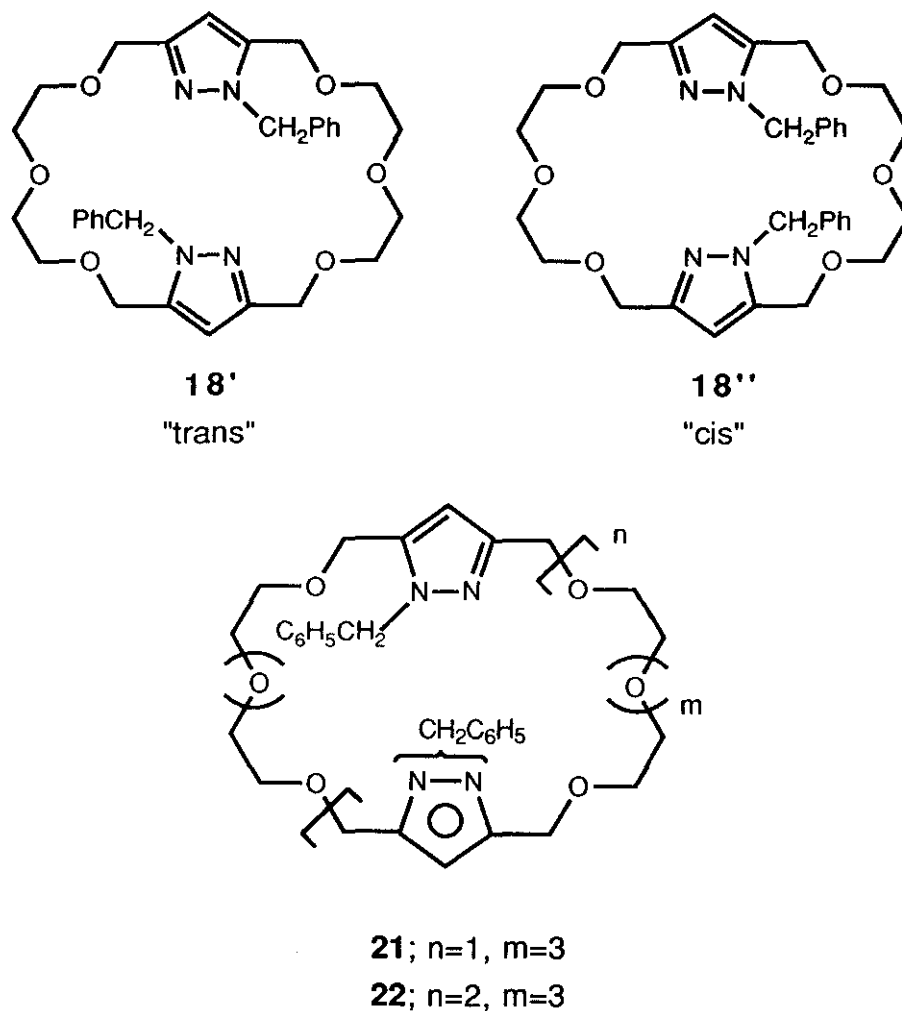


Figura 79

2.3.- Ensayos de desbencilación.

La síntesis del poliéter corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído **23** se ha llevado a cabo indistintamente por desbencilación de los coronandos isómeros de carácter dímero **18'** y **18''** con sodio en amoníaco líquido, según el método utilizado anteriormente en nuestro laboratorio en el caso de macrociclos de 1-bencilpirazol-3,5-disustituído de 36 miembros³⁵(figura 80).

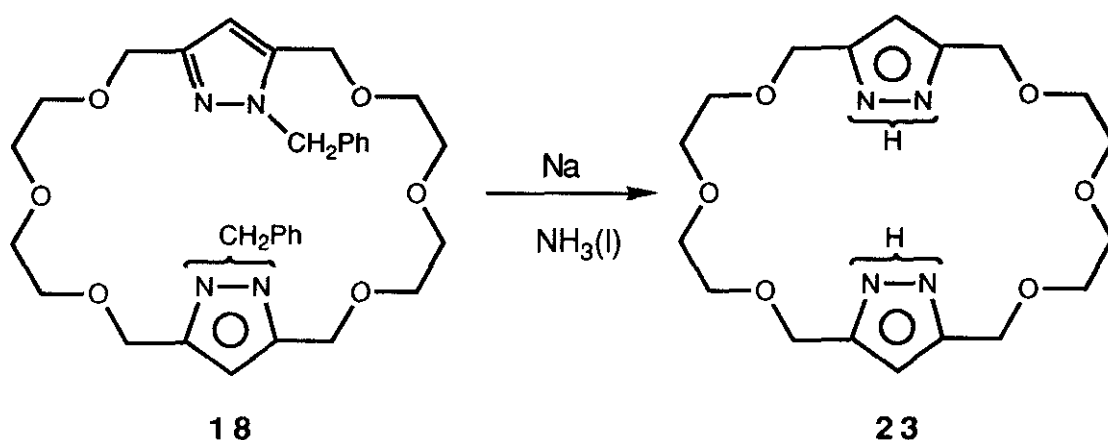


Figura 80

Es interesante señalar que cuando la reacción tiene lugar a partir del compuesto **18'** el rendimiento es sensiblemente superior (70%) al obtenido cuando se trata de su isómero **18''**(43%), debido posiblemente a las diferentes características físicas de ambos compuestos. Así, por ejemplo (ver parte experimental), mientras que el compuesto **18'** es un sólido fácilmente manejable que forma una suspensión homogénea cuando se pone en contacto con el amoníaco líquido, el macrociclo **18''** es un aceite muy denso, lo que obliga a condensar el amoníaco sobre el producto previamente introducido en el matraz de reacción. En estas condiciones no existe un buen

contacto entre las sustancias reaccionantes y en consecuencia puede producirse una disminución importante del rendimiento.

2.3.1.-IDENTIFICACION DE LAS ESTRUCTURAS.

2.3.1.1.- POLIÉTERES CORONA DE 1-BENCIL-3,5-BIS(METILEN)PIRAZOL.

- DETERMINACION DEL PESO MOLECULAR.

En los espectros de masas de los compuestos **18-20**, registrados mediante la técnica FAB⁺ los picos más importantes corresponden al ion molecular protonado MH⁺ (tabla 11) y al fragmento con m/z 183, correspondiente a la unidad 1-bencil-3,5-bis(metilen)pirazol. Como en los casos anteriores, todos los espectros registrados presentan picos comunes que pueden atribuirse a fragmentaciones sucesivas a partir del ion molecular de tipo d(C₄H₈O₃) y e(C₁₂H₁₂N₂), con 106 y 184 unidades de masa, respectivamente. Asimismo puede observarse los picos [MH-90]⁺, correspondientes a la pérdida del grupo bencilo y posterior protonación.

Tabla 11

Compuesto	MH ⁺	Intensidad (%)
18'	577	100
18''	577	92
19	865	39

En el espectro de masas del macrociclo dímero **18'**, el pico base coincide con el ión molecular protonado MH⁺=577, mientras que en el correspondiente a su isómero **18''**, aparece también con elevada intensidad

(92%) respecto al pico base (m/z 183). A partir de ambos iones moleculares se observan picos con m/z 471, 289, 185 y 183 que pueden ser interpretados por sucesivas pérdidas de tipo d y e, como se indica en la figura 81

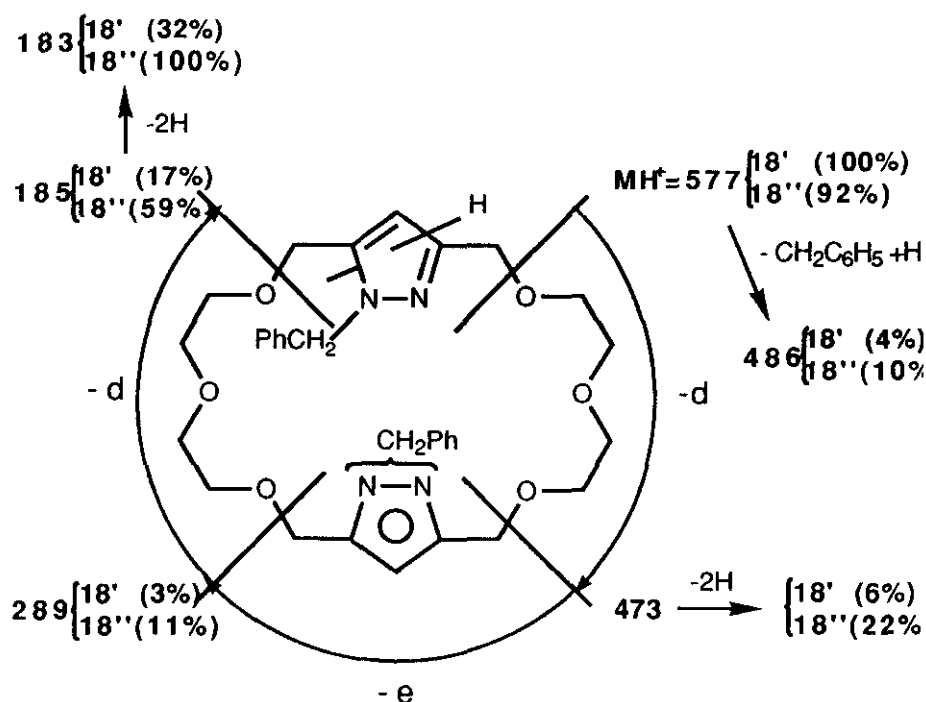


Figura 81

En el espectro de masas del macrociclo trímico **19**, el pico molecular $\text{MH}^+=865$ aparece con una intensidad del 39% respecto al pico base, que corresponde también al fragmento de 183 unidades de masa. A partir del ión molecular se observan tres pérdidas sucesivas de tipo d y e, que confirman inequívocamente el carácter trímico de la estructura (figura 82).

Finalmente, en el espectro de masas del compuesto de cadena abierta **20** se observa el pico molecular $\text{MH}^+=683$ con una intensidad del 14% y el pico base, que corresponde como en la mayoría de los casos anteriores con

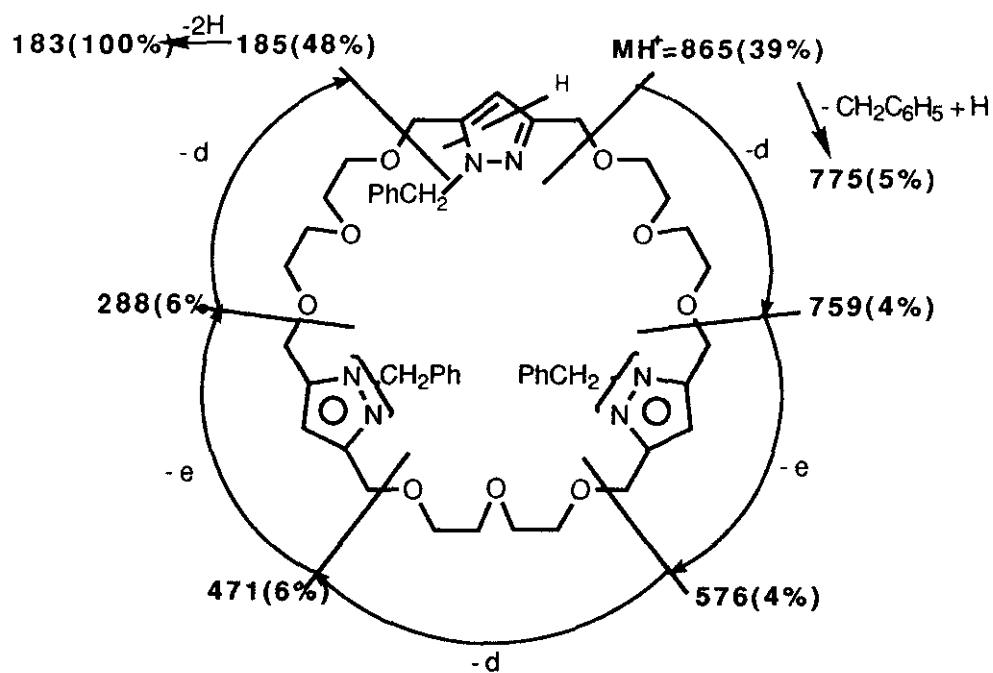


Figura 82

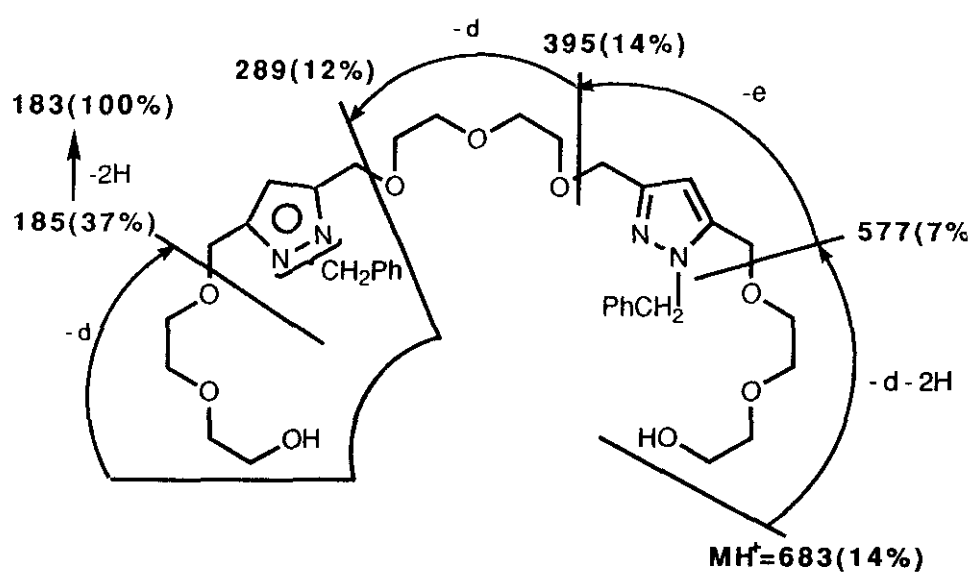


Figura 83

el fragmento de masa 183. La aparición de picos con m/z 577, 395, 289, 185 y 183 parece corresponder a fragmentaciones sucesivas de tipo d y e, como se indica en la figura 83.

- ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

Los espectros infrarrojo de todos los compuestos **18-20** presentan dos intensas bandas correspondientes a las tensiones asimétrica y simétrica del enlace C-O, las cuales aparecen situadas a 1130 y 1080 cm^{-1} excepto en el caso del macrociclo **18'**, en el que aparecen a 1120 y 1100 cm^{-1} , respectivamente.

En el compuesto acíclico **20** se observa además una banda muy ancha a 3300 cm^{-1} característica de los grupos hidroxilo.

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTON Y CARBONO 13.

En las tablas 12 y 13 se indican los desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN de los coronandos isómeros de 26 miembros y estructura dímera **18'** y **18''** así como los del corona trímero **19** de 39 miembros. Los datos correspondientes al podando **20** se detallan en la parte experimental.

Asimismo, con el fin de evaluar la influencia de la longitud de la cadena de poliéter sobre las características espectroscópicas de la cavidad macrocíclica, los anteriores espectros se comparan con los macrociclos dímero y trímero **21** y **22** de 36 y 54 miembros, respectivamente, sintetizados previamente en nuestro grupo de trabajo³⁵.

En los espectros de ^{13}C -RMN (tabla 12) se aprecia el efecto de la asimetría inducida por el sustituyente en posición N(1) manifestándose fundamentalmente en los carbonos 3 y 5 del anillo de pirazol que muestran una diferencia de desplazamiento químico $\delta \approx 9$ ppm, así como en los grupos metileno adyacentes ($\delta \approx 4$ ppm). En la cadena de poliéter, este efecto disminuye notablemente al aumentar tanto la distancia respecto a la posición ocupada por el sustituyente como el tamaño de la cavidad macrocíclica.

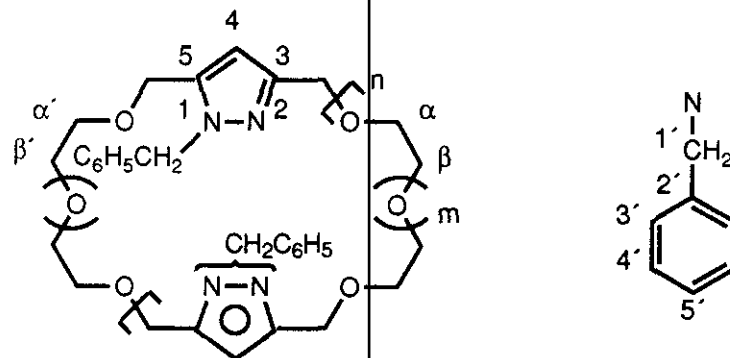
En el derivado de cadena abierta **20** (ver parte experimental), aparecen dos nuevas señales situadas a 72,4 y 61,5 ppm correspondientes a los carbonos en posiciones γ y δ . Estos desplazamientos químicos han sido observados anteriormente en otros podandos con grupos hidroxilo terminales y, como se ha citado anteriormente, presentan gran interés ya que permiten establecer el carácter acíclico ó cíclico del ligando⁴⁰. Por otra parte, el carácter acíclico del dihidroxiderivado **20** se confirma en su espectro de ^1H -RMN, donde los grupos hidroxilos terminales aparecen bajo un multiplete ancho centrado a $\delta=2,3$ ppm que desaparece por intercambio con agua deuterada.

Cuando se comparan los espectros de ^{13}C -RMN de los coronas isómeros de carácter dímero **18'** y **18''** (ambos registrados en CDCl_3), tomando como referencia las señales de los carbonos del isómero **18'** puede observarse que los carbonos C(3), C(5), $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(3)$, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(5)$, C(α), C(α'), C(β) y C(β') que forman la cavidad macrocíclica de **18''** están todos relativamente apantallados del orden de 0,2 a 0,3 ppm en relación a **18'**. Además se observa que en **18''** los carbonos β y β' son equivalentes mientras que en **18'** estos mismos carbonos aparecen con una diferencia de desplazamiento químico de 0,3 ppm.

En cuanto a los espectros de ^1H -RMN (tabla 13), si se compara el espectro del coronando dímero de 36 miembros **21** ($n=1$, $m=3$) con los dímeros de 26 miembros **18'** y **18''**, puede observarse que si bien en **21** todos los metilenos de la cadena flexible de poliéter (α , β , γ , δ , α' , β' , γ' y δ') son equivalentes y aparecen bajo una única señal a $\delta=3,60$ ppm) con apariencia de singlete, en los isómeros **18'** y **18''** de menor tamaño existen diferentes tipos de señales correspondientes a los metilenos α , β , α' y β' . Esta misma observación puede hacerse extensiva a los coronandos trímeros **22** y **19**, respectivamente.

Es importante además señalar que en el espectro de ^1H -RMN del isómero **18''**, cuyo análisis elemental es acorde con un compuesto monohidratado de fórmula empírica $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, aparece un singlete ancho a $\delta=1,92$ ppm asignable a una molécula de agua⁶¹. Cuando este mismo espectro se registró utilizando soluciones más diluídas, esta señal se

Tabla 12
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3 , DESACOPLADO)
DE POLIETERES CORONA DE 1-BENCILPIRAZOL-3,5-DISUSTITUIDO

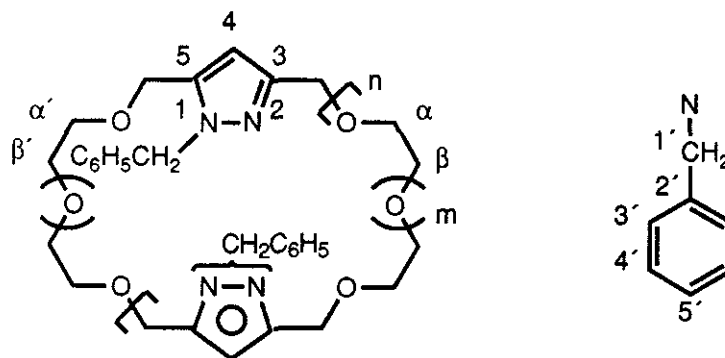


			Pirazol			Grupo bencilo					Cavidad macroclicica					
Comp.	m	n	C(3)	C(4)	C(5)	C(1')	C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	C(α)	C(α')	C(β)	C(β')	H ₂ C(3)	H ₂ C(5)
18'	1	1	148,7	106,8	139,9	53,3	137,1	126,9	128,5	127,4	69,5	68,9	70,8	70,5	66,9	63,2
18''	1	1	148,5	106,7	139,5	53,1	136,8	126,6	128,3	127,3	69,2	68,7	70,3		66,6	63,0
$\Delta\delta=18'-18''$			+0,2	+0,1	+0,4	+0,2	+0,3	+0,3	+0,2	+0,1	+0,3	+0,2			+0,3	+0,2
19	1	2	148,8 148,7 148,6	107,0 106,9	139,7 139,6	53,3	137,6 137,1 137,0	127,0 126,9	128,5 128,2	127,5	69,4	69,2	70,6	70,5	66,9	63,3
21*	3	1	148,6	106,9	139,8	53,4	137,2	127,1	128,6	127,5	69,5	69,3	70,7		67,0	63,3
22*	3	2	148,7	107,0	139,7	53,4	137,2	127,1	128,6	127,5	69,4		70,6		67,0	63,3

* Datos tomados de la ref. 35

Tabla 13

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)
DE POLIETERES CORONAS DE PIRAZOL 1-BENCIL SUSTITUIDO

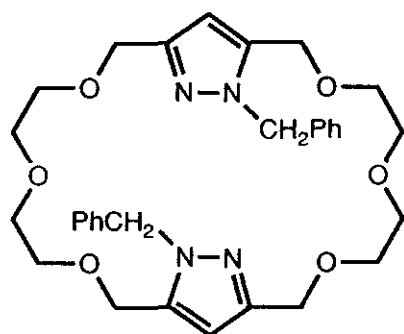


Comp.	m	n	Pirazol	Grupo bencilo			Cavidad macrocíclica					
			C(4)-H	N-CH ₂	C(3',5')H	C(4')H	H ₂ C(α)	H ₂ C(β)	H ₂ C(α')	H ₂ C(β')	H ₂ C(3)	H ₂ C(5)
18'	1	1	6,21(s)	5,27(s)	7,18(m)	7,04(m)	3,56[m(s)]	3,47[m(d)]	3,44[m(d)]	4,48(s)	4,38(s)	
18''	1	1	6,30(s)	5,31(s)	7,24(m)	7,08(m)	3,63[m(s)]	3,48[m(d)]	3,47[m(d)]	4,55(s)	4,38(s)	
19	1	2	6,23(s) 6,19(s)	5,28(s) 5,27(s) 5,26(s)	7,19(m)	7,04(m)	3,58[m(s)]	3,55(d)	3,45[m(d)]	3,40[m(s)]	4,49(s) 4,47(s)	4,34(s) 4,32(s) 4,31(s)
21 *	3	1	6,28(s)	5,35(s)	7,20(m)		3,60[m(s)]		3,60[m(s)]		4,53(s)	4,40(s)
22 *	3	2	6,30(s)	5,38(s)	7,20(m)		3,63[m(s)]		3,63[m(s)]		4,55(s)	4,42(s)

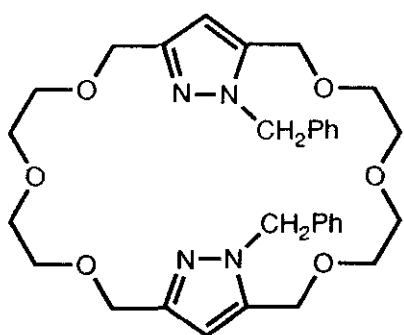
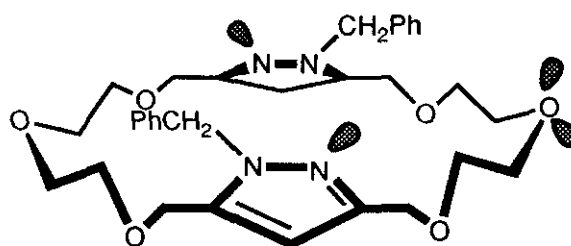
* Datos tomados de la ref. 35

desplaza a $\delta=1,65$ ppm bajo un singlete fino que integra para dos moléculas de agua.

Tomando como base estas observaciones y de acuerdo con un estudio sobre modelos CPK de ambos isómeros, se supone que en el receptor dímero **18''** los eslabones de 1-bencilpirazol se sitúan en disposición "cis". De esta forma los dos nitrógenos sp^2 y uno de los oxígenos de tipo éter forman una subcavidad con un alto poder complejante, en la cual podrían enlazarse una o dos moléculas de agua mediante interacciones por puente de hidrógeno. Esta posibilidad no existe en el receptor isómero **18'** (cuyo análisis elemental es congruente con la fórmula empírica $C_{32}H_{40}N_4O_6$), en el que la disposición de los grupos bencilo es alternada ("trans") (figura 84).



"trans"
18'



"cis"
18''

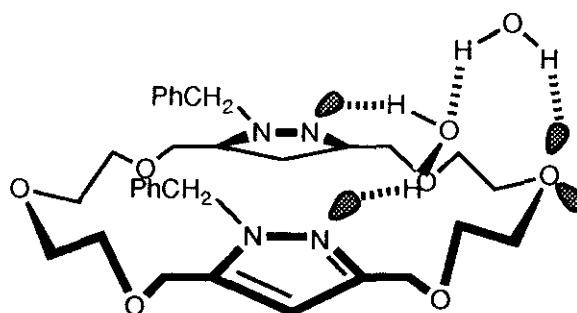
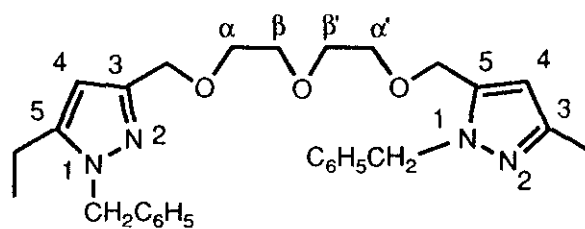


Figura 84

Las estructuras propuestas justifican además los diferentes grupos de señales observados en ^1H -RMN para las señales correspondientes a los metilenos de la cadena flexible.

En el isómero **18'** existen 2 cadenas flexibles idénticas, cada una de las cuales posee un agrupamiento $\text{H}_2\text{C}(\alpha)\text{-H}_2\text{C}(\beta)$ y otro $\text{H}_2\text{C}(\alpha')\text{-H}_2\text{C}(\beta')$ (figura 85a). En este isómero los metilenos α y β aparecen juntos bajo un singlete, mientras que los metilenos α' y β' bajo dos multipletes con apariencia de doblete ($\Delta\delta=0,03$ ppm), relativamente apantallados en relación a los α y β debido a la proximidad del grupo bencilo.

Por otra parte, en el isómero **18''** existen dos cadenas flexibles diferentes (figura 85b). Una de ellas está ligada por ambos extremos al carbono $\text{C}(3)=\text{N}(2)$ del ciclo de pirazol, mientras que la otra está ligada por ambos extremos al carbono $\text{C}(5)\text{-N}(1)\text{-Bn}$, que porta el grupo bencilo (figura 85c). Esta situación explica que los 8 hidrógenos de los metilenos α y β aparecen juntos bajo una única señal con apariencia de singlete apreciablemente desapantallado en relación a los metilenos α y β de **18'**. Por otra parte los grupos metileno α' y β' aparecen con desplazamientos químicos muy próximos bajo un multiplete estrecho con apariencia de doblete con una diferencia de desplazamiento químico menor ($\Delta\delta=0,01$ ppm) que la que muestran los metilenos α' y β' en el isómero **18'**.

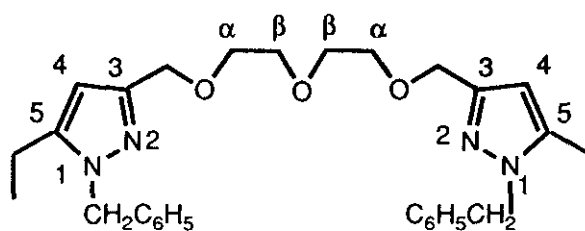
**18'**

$\delta = 3,56$ [m(s), 8H, $\text{H}_2\text{C}(\alpha)$, $\text{H}_2\text{C}(\beta)$]

$\delta = 3,47$ [m(d), 4H, $\text{H}_2\text{C}(\alpha')$]

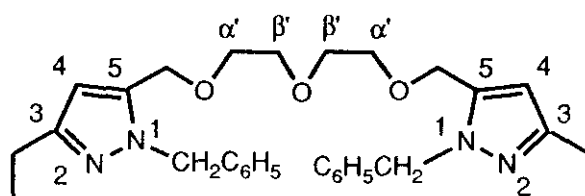
$\delta = 3,44$ [m(d), 4H, $\text{H}_2\text{C}(\beta')$]

a)

**18''**

$\delta = 3,63$ [m(s), 8H, $\text{H}_2\text{C}(\alpha)$, $\text{H}_2\text{C}(\beta)$]

b)

**18'''**

$\delta = 3,48$ [m(d), 4H, $\text{H}_2\text{C}(\alpha')$]

$\delta = 3,47$ [m(d), 4H, $\text{H}_2\text{C}(\beta')$]

c)

Figura 85

2.3.1.2.- POLIÉTERES CORONA DE 1H-PIRAZOL-3,5-DISUSTITUIDO.

- DETERMINACION DEL PESO MOLECULAR.

El espectro de masas del macrociclo **23**, registrado mediante la técnica FAB⁺ el ión molecular protonado MH⁺=397 coincide con el pico base del espectro. Asimismo pueden observarse una serie de picos con m/z 309 y 153 que parecen corresponder a pérdidas de fragmentos de tipo a(C₂H₄O) y f(C₇H₁₀N₂O₂) y , como se indica en la figura 86.

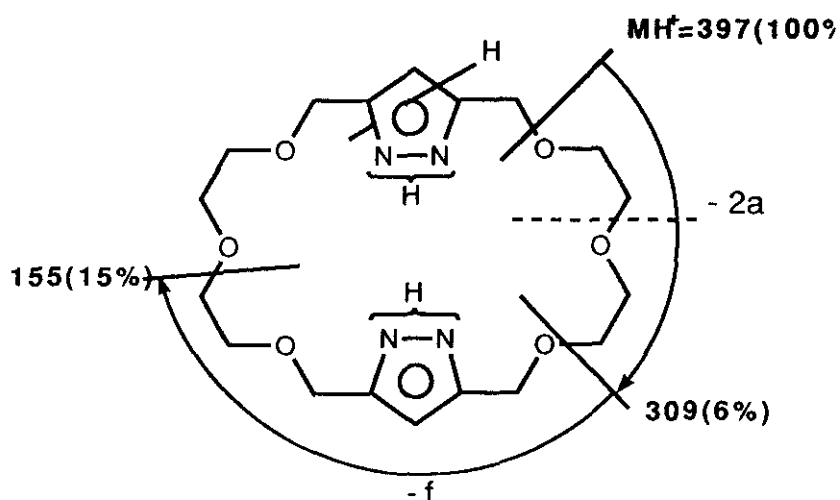


Figura 86

- ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

En el espectro infrarrojo del corona **23**, registrado en pastilla de KBr destaca la aparición de una banda ancha, situada a 3100 cm^{-1} asignable a las vibraciones de tensión NH en el anillo de pirazol, posiblemente asociadas

por la presencia de puentes de hidrógeno con moléculas de agua, cuya existencia ha sido comprobada en estado sólido mediante difracción de rayos X.

Asimismo, cabe citar la aparición de dos finas e intensas bandas a 1140 y 1100 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones asimétrica y simétrica del enlace C-O, respectivamente.

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTON Y CARBONO 13.

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del coronando protón ionizable **23** se han registrado en dimetilsulfóxido hexadeuterado y metanol hexadeuterado (ver parte experimental). En el espectro de ^1H -RMN registrado en DMSO- d_6 , los protones C(4)H del ciclo de pirazol aparecen juntos bajo un singlete fino a $\delta=6,15$ ppm mientras que los metilenos H_2C -C(3) y H_2C -C(5) contiguos al ciclo aromático aparecen bajo un multiplete ensanchado a $\delta=4,39$ ppm. Por otra parte, los 8 grupos metileno en posiciones α , β , α' , β' de la cadena flexible se comportan como equivalentes y aparecen juntos bajo un multiplete estrecho con apariencia de singlete a $\delta=3,50$ ppm.

Por otra parte, es interesante señalar que los hidrógenos N(1)H pertenecientes a los anillos de pirazol aparecen bajo una señal ancha centrada a $\delta=12,67$ ppm que desaparece cuando el espectro se registra después de agitar la muestra con agua deuterada. Este desplazamiento químico es anormalmente alto en relación con el observado en el espectro del poliéter corona dímero de 1H-pirazol de 36 miembros ($\delta=4,40$)^{35d}, registrado también en disolución de DMSO- d_6 . Este hecho parece indicar que en el macrociclo **23**, de manera similar a lo observado en el tetraéster corona **10**, los protones tautoméricos están implicados en interacciones mediante puentes de hidrógeno.

En los espectros de ^{13}C -RMN registrandos tanto en DMSO- d_6 como en CD_3OD se confirma la existencia de un equilibrio tautomérico que se manifiesta en la aparición de señales anchas para las parejas de carbonos C(3), C(5) del anillo de pirazol y para los grupos metilenos contiguos H_2C -

C(3) y H₂C-C(5). Sorprendentemente, a diferencia de lo observado tanto en el tetraéster corona **10** como en el poliéter corona dímero de 36 miembros^{35d} la estructura del macrociclo **23** presenta un marcado carácter asimétrico en relación al anillo de pirazol, como lo demuestra la aparición dos señales con una diferencia de desplazamiento químico de ≈ 9 ppm para los carbonos C(3) y C(5) y otras dos, separadas ≈ 3 ppm para los grupos metileno H₂C-C(3) y H₂C-C(5) unidos directamente a ellos.

En conjunto, estas interesantes "anomalías" podrían explicarse admitiendo que existe un equilibrio prototrópico de tipo interanular en el que interviene una molécula de agua que enlaza mediante puentes de hidrógeno con los nitrógenos N(2) de tipo piridínico (figura 87).

Por otra parte, dada la gran flexibilidad de la cavidad macrocíclica podría establecerse una interacción adicional de tipo NH...O entre los protones tautoméricos N(1)H y los oxígenos de tipo éter más cercanos que explicaría las diferencias de δ que presentan tanto los carbonos C(3), C(5) como los grupos metileno H₂C-C(3), H₂C-C(5) así como la influencia que ejerce el equilibrio tautomérico sobre estos últimos.

Esta suposición está basada por una parte en la mayor flexibilidad que presenta la cavidad macrocíclica de **23** en relación a la de su análogo de tipo éster **10**, y por otra en la existencia de moléculas de agua de complejación, como lo demuestran tanto su análisis elemental (que corresponde aproximadamente con la fórmula de un monohidrato) como la determinación de su estructura cristalina mediante difracción de rayos X.

Estos datos resultan enormemente interesantes si se tiene en cuenta que todos los ligandos de 1H-pirazol-3,5-disustituído sintetizados hasta ahora se comportan como especies simétricas en disolución.

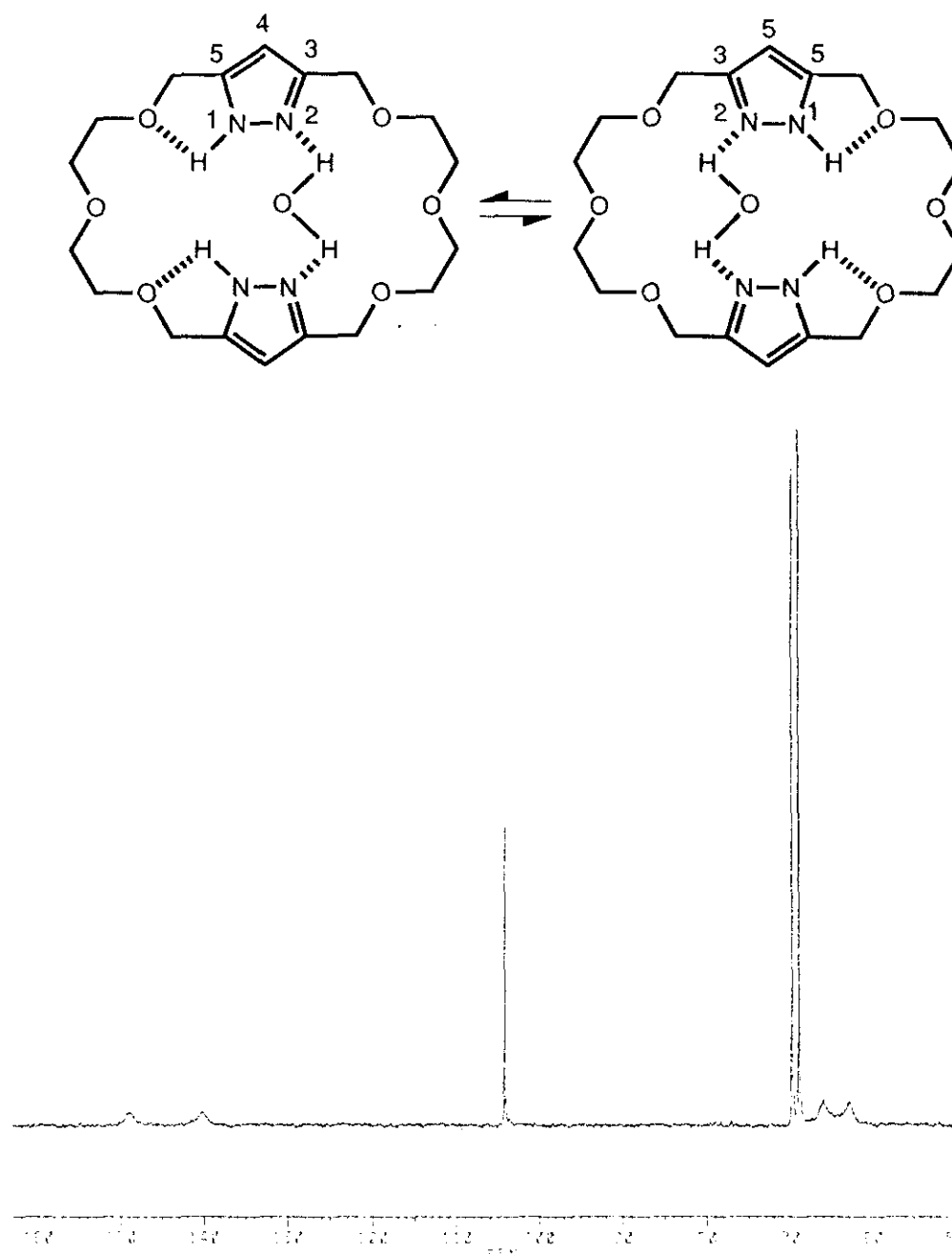


Figura 87

3.- SINTESIS DE AZACORONANDOS DE PIRAZOL 3,5-DISUSTITUIDO.

Como se ha citado en un apartado anterior, se han sintetizado numerosos ligandos binucleares de cobre en los cuales destaca la participación activa de nitrógenos de tipo amínico en la complejación de los iones metálicos.

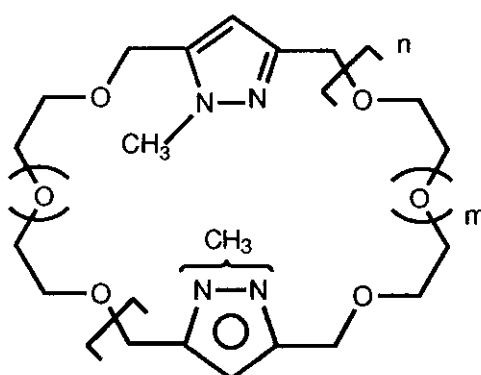
La síntesis de los receptores dinucleares **10** y **23** ha supuesto una primera aproximación en los estudios iniciados con el fin de mimetizar el centro activo de la metaloenzima tirosinasa. En estos compuestos, la novedad más interesante respecto a los modelos sintéticos descritos en la bibliografía, es la introducción del anión pirazolato como ligando entre los dos centros metálicos.

La síntesis de azacoronandos de estructura **XLVIIa** ($X=N-Me$) permitiría disponer de ligandos binucleares de cobre dotados de dos centros con un alto poder de coordinación formados por dos átomos de nitrógeno de tipo sp^2 y uno de tipo amínico. La sustitución de átomos de oxígeno de tipo éter por nitrógenos sp^3 resulta de gran interés ya que permitiría, por una parte, aumentar la capacidad complejante de los ligandos frente a metales de transición y por otra llevar a cabo una mimetización más cercana del centro activo de la enzima.

3.1.- Azaésteres de 1-metilpirazol-3,5-disustituído con cadenas de N-metildietanolamina.

Recientemente se ha comprobado en nuestro laboratorio, que la disposición relativa "cis" o "trans" adoptada por los eslabones de 1-metilpirazol-3,5-disustituído en reacciones de ciclación 2:2 con cadenas de tetraetilenglicol, conduce a una mezcla de dos receptores isómeros de 36 miembros de fórmula general **LII**($m=3$, $n=1$) (figura 88). Si bien estos compuestos no se han logrado separar, la presencia de ambos isómeros ha

quedado confirmada mediante estudios de ^1H -RMN, que han indicado un diferente comportamiento de complejación frente al ion amonio⁷³.



LII

Figura 88

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en el caso de los derivados bencilados, la reacción del dicloruro del ácido 1-metilpirazol-3,5-dicarboxílico (**3b**) y N-metil-dietanolamina, en condiciones de alta dilución y en presencia de cloruro de cesio, conduce al aislamiento de una nueva serie de coronas asimétricos de 26, 39 y 65 miembros, resultantes de procesos de ciclación 2:2, 3:3 y 5:5, respectivamente (figura 89).

Como cabría esperar, el receptor de carácter dímero **24** ($\text{MH}^+=507$) se obtiene con mayor rendimiento (23%) que el trímero **25** (2%, $\text{MH}^+=760$) y el pentámero **26** (1%, $\text{MH}^+=1266$). En realidad el macrociclo dímero **24** es una mezcla de dos isómeros **24'** y **24''** que fueron separados mediante cromatografía preparativa sobre gel de sílice con rendimientos del 8 y 15%, respectivamente. Ambos compuestos poseen idéntico peso molecular ($\text{MH}^+=507$) pero muestran diferente punto de fusión (**24'**, $\text{Pf}=202\text{-}204^\circ\text{C}$; **24''**, $\text{Pf}=182\text{-}184^\circ\text{C}$) y diferentes propiedades espectroscópicas.

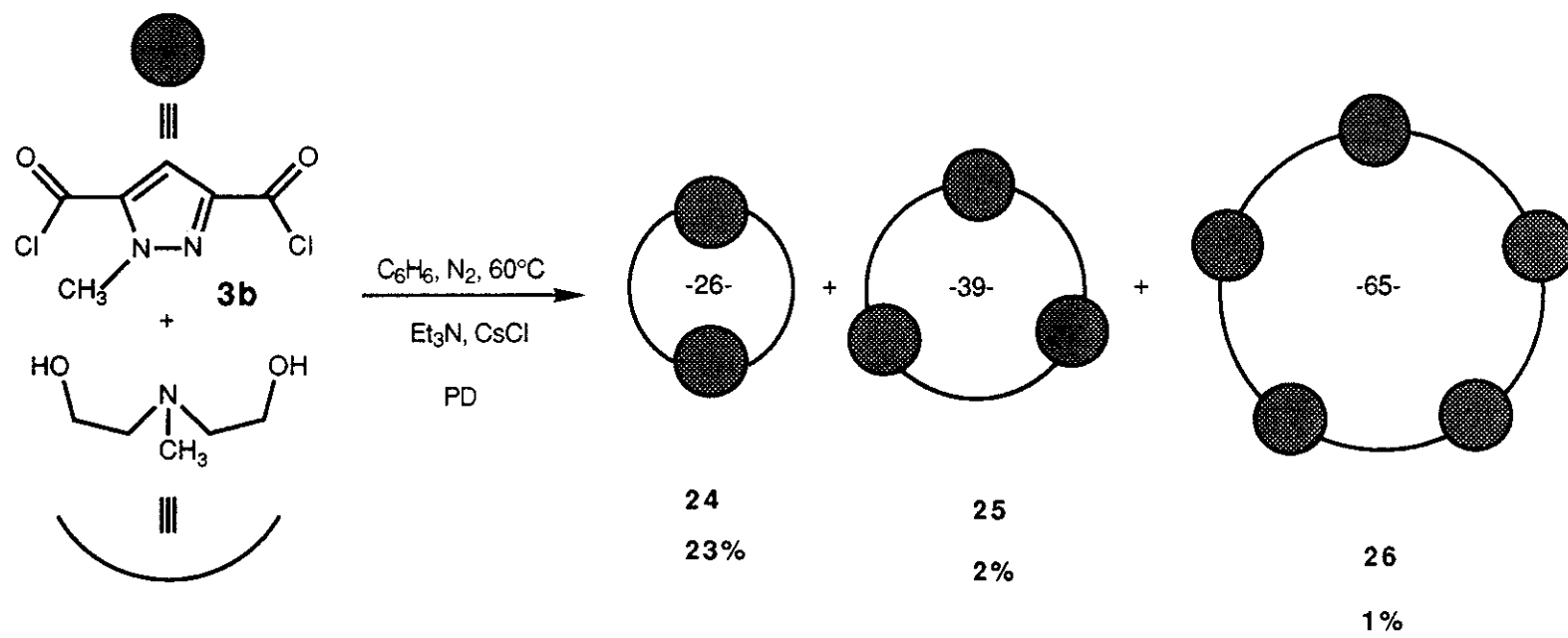


Figura 89

3.1.1.-IDENTIFICACION DE LAS ESTRUCTURAS.

- DETERMINACION DEL PESO MOLECULAR.

Los espectros de masas de los coronas **24-26**, registrados mediante la técnica FAB⁺ confirman su estructura por la aparición de las señales correspondientes a los iones moleculares protonados MH⁺, que coinciden con los picos base excepto en el caso del receptor pentámero, en el cual presenta una elevada intensidad (90%). A partir de ellos, las rupturas que experimentan dichos receptores pueden explicarse mediante sucesivas fragmentaciones del enlace C-O en los grupos éster, con pérdidas de 253 unidades de masa, que corresponden a un fragmento de tipo g(C₁₁H₁₅N₃O₄).

En los espectros de masas de los receptores isómeros **24'** y **24''** destaca la aparición de un pico con m/z 254, correspondiente al fragmento MH⁺/2 (figura 90). Como se ha citado anteriormente, esta fragmentación se ha observado en poliésteres corona de 36 miembros³⁵.

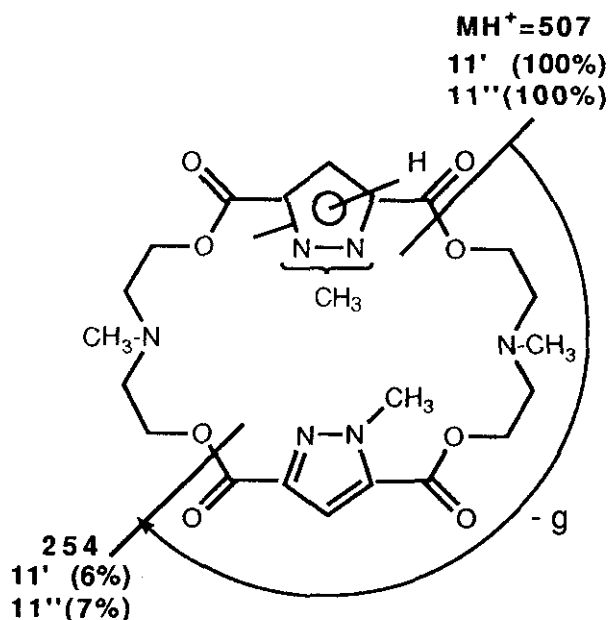


Figura 90

Cabe destacar en el espectro del macrociclo **24''** la aparición de un pico con m/z 197(10%), que corresponde a un fragmento de fórmula $C_8H_8N_2O_4$. La presencia de este pico puede explicarse mediante una doble ruptura del enlace C-C en α al grupo amino terciario.

En el espectro de masas del corona trímero de 39 miembros **25**, a partir del pico correspondiente al ión molecular protonado $MH^+=760$ (100%) se observan pérdidas de dos fragmentos de tipo g, que confirman su estructura trímera y dan como resultado los picos con m/z 507(11%) y 254(21%)(figura 91). Como en el caso anterior, en el espectro del macrociclo trímero **25** se observa la presencia del pico con m/z 197(27%).

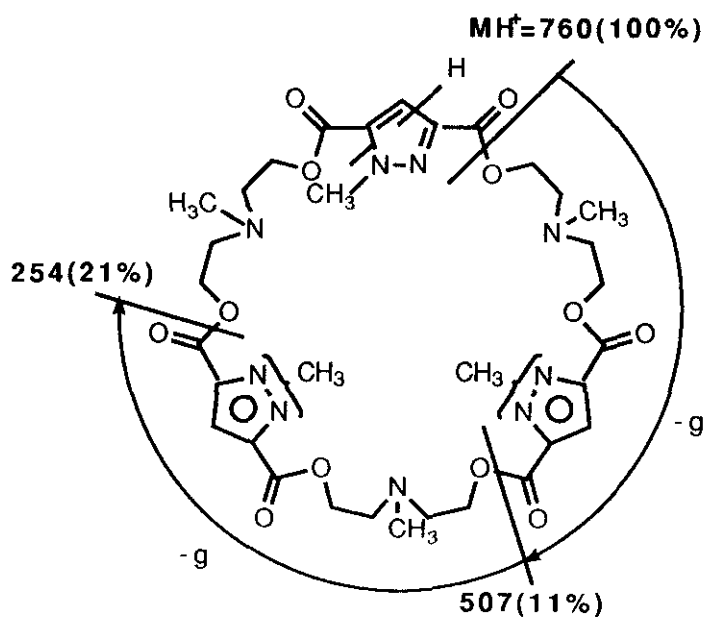


Figura 89

El peso molecular del corona pentámero **26**, de mayor cavidad macrocíclica (65 miembros), se confirma claramente por la aparición del ion molecular protonado $MH^+=1266$ con elevada intensidad (90%) respecto al pico base (m/z 197, 100%). Siguiendo los patrones de fragmentación

descritos anteriormente, a partir de él se observan cuatro pérdidas consecutivas de 253 unidades de masa (fragmento g), para dar los iones de m/z 1013(15%), 760(20%), 507(65%), 254(75%), que confirman el carácter pentámero de la estructura (figura 90).

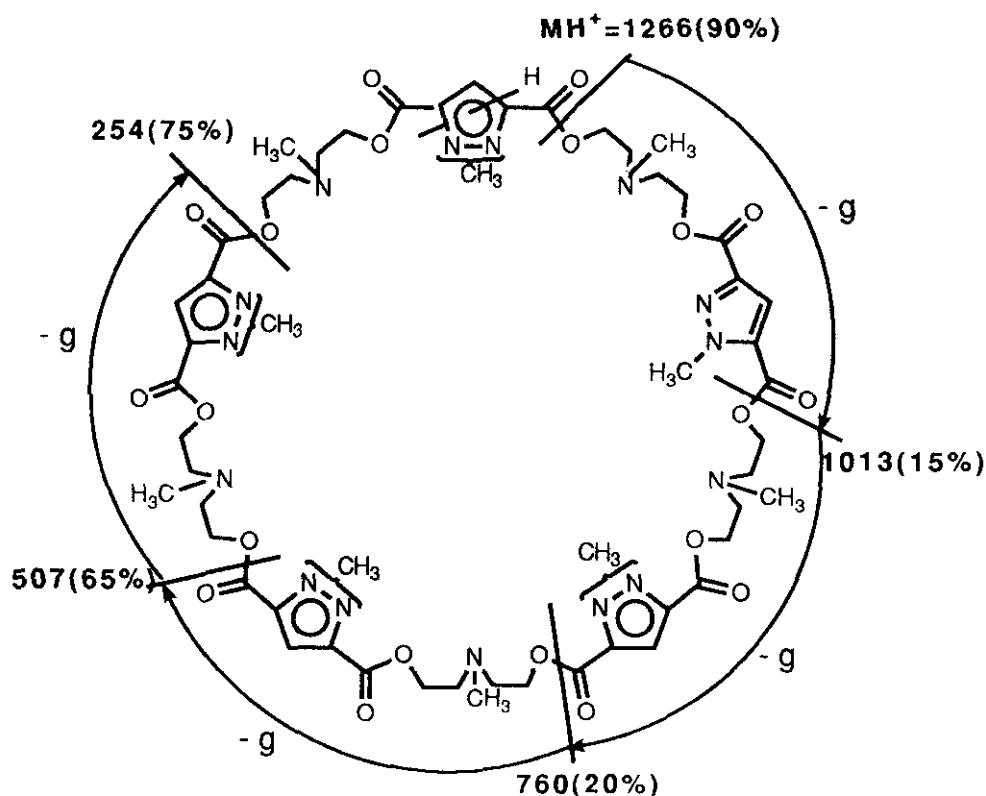


Figura 90

Es interesante señalar que a medida que aumenta el tamaño de la cavidad macrocíclica lo hace paralelamente la intensidad del pico de m/z 197, hasta coincidir en el compuesto 26 (pentámero) con el pico base. Este hecho parece indicar que si bien en los receptores más pequeños donde existe mayor tensión en la cavidad macrocíclica predominan las fragmentaciones de los grupos éster, a medida que la rigidez estructural

disminuye por el aumento del número de eslabones de la cavidad macrocíclica, entran en competencia las fragmentaciones en α a los grupos amino.

- ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

A diferencia de los derivados bencilados descritos anteriormente, en los espectros de infrarrojo de los coronas isómeros **24'** y **24''**, de carácter dímero se observan dos diferentes frecuencias de vibración en el enlace C=O del grupo éster, centradas a 1740 y 1720 cm^{-1} . Sin embargo, en los macrociclos de carácter trímero y pentámero aparece de una sola banda muy ancha, situada a 1720 cm^{-1} .

Como se ha citado anteriormente, el desdoblamiento de las bandas carbonílicas no se había observado anteriormente en ésteres corona de 26 miembros contruidos con cadenas de tipo poliéster-poliéter, en cuyos espectros de IR aparece una sola banda a $\approx 1720 \text{ cm}^{-1}$. Este hecho parece indicar que en los azaésteres corona de pirazol **24'** y **24''**, el carácter piramidal de los dos nitrógenos alifáticos de las cadenas debe restringir considerablemente la movilidad conformacional de la cavidad macrocíclica, con la consiguiente intensificación de los efectos debidos a la asimetría del anillo de pirazol.

Por otra parte en todos los espectros destacan dos intensas bandas a 1250 y 1210 cm^{-1} correspondientes a la tensión del enlace C-O en el grupo éster.

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO 13.

En líneas generales, del análisis comparado de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los coronas **24-26** (tabla 14) se obtienen una serie de conclusiones similares a las observadas anteriormente en otros macrociclos de estructura asimétrica. Se constata por una parte, que la presencia del grupo metilo en la posición N(1) del anillo aromático de pirazol induce diferencias apreciables en los desplazamientos químicos

correspondientes a los carbonos C(3)-C(5) ($\approx 7-8$ ppm), así como en los grupos carbonilo C(3)O-C(5)O ($\approx 2,3$ ppm).

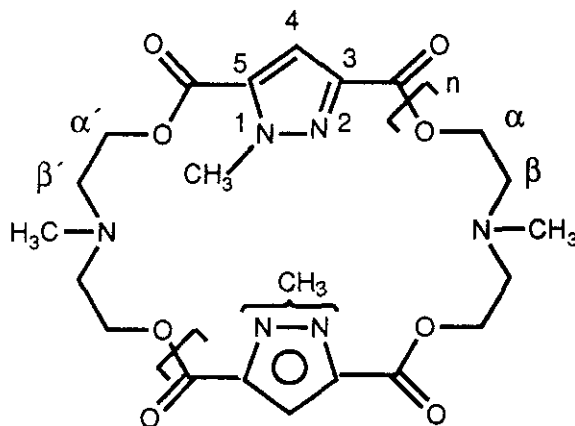
Por otra, las señales correspondientes a los carbonos C(α) y C(α') contiguos a los grupos éster, muestran también diferencias de desplazamiento químico comprendidas en un intervalo entre 0,2 y 0,6 ppm. De manera similar, los carbonos C(β) y C(β'), contiguos a los nitrógenos amínicos muestran diferencias de desplazamiento químico de 0,1 a 0,6 ppm excepto en el corona trímero **25**, en el estos carbonos aparecen agrupados bajo una única señal.

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTON.

En los espectros de ^1H -RMN (tabla 15) puede observarse que la diferente orientación del ciclo de pirazol y del nitrógeno sp^3 respecto a la cavidad macrocíclica da lugar, en general, a diferentes señales para el protón aromático H(4) y los grupos metilo N-CH₃. Por otra parte, las diferencias debidas a la asimetría del ciclo de pirazol 1-metil sustituido son muy acusadas en los espectros de los receptores isómeros de carácter dímero **24'** y **24''**, y afectan especialmente a los metilenos situados en α y α' , que aparecen bajo dos señales perfectamente diferenciadas a $\approx 4,4$ y 4,3 ppm, respectivamente. Sin embargo este comportamiento no ha sido observado en los receptores **25** y **26**, ya que aparecen bajo un sólo multiplete más complejo que los anteriores centrado a 4,40 ppm en el primer caso y a 4,30 ppm en el segundo. Este hecho indica que en los receptores **25** y **26**, la movilidad conformacional está mucho menos restringida que en **24'** y **24''**, debido a la flexibilidad que les confiere su mayor tamaño.

Tabla 14.

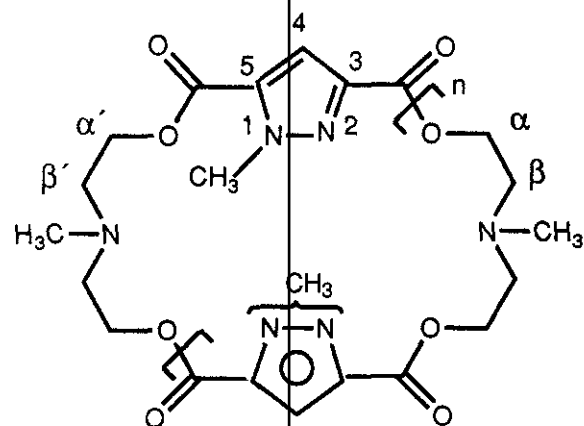
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3 , DESACOPLADO) DE POLIESTERES CORONA DE 1-METILPIRAZOL CON CADENAS DE N-METIL-DIETANOLAMINA



Comp.	n	Pirazol				Cavidad macrocíclica						
		C(3)	C(4)	C(5)	N(1)CH ₃	C(α)	C(α')	C(β)	C(β')	CH ₃ -N	C(3)=O	C(5)=O
24'	1	141,4	113,8	133,8	40,4	62,5	61,7	56,2	55,7	42,6	161,3	159,0
24''	1	141,6	113,5	133,4	40,3	62,7	62,4	56,2	55,8	43,4 42,4	161,3	159,0
25	2	141,4	113,5	133,4	40,1	62,8 62,5 62,2			55,6	42,7 42,5 42,4	161,0	158,8
26	4	141,6	113,8	133,7	40,4	63,0 62,7 62,5			55,9 55,8	42,9 42,8 42,8	161,3	158,9

Tabla 15.

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3) DE POLIESTERES CORONA DE 1-METILPIRAZOL CON CADENAS DE N-METIL-DIETANOLAMINA



Comp.	n	Pirazol		Cavidad macrocíclica				
		C(4)-H	N(1)CH ₃	H ₂ C(α)	H ₂ C(α')	H ₂ C(β, β')	CH ₃ N-C(β)	CH ₃ N-C(β')
24'	1	7,16(s)	4,17(s)	4,45(t)	4,36(t)	2,81(m)		2,40(s)
24''	1	7,17(s) 7,11(s)	4,17(s) 4,16(s)	4,43(m)	4,37(m)	2,80(m)	2,42(s) 2,40(s)	2,39
25	2	7,26(s) 7,23(s) 7,22(s) 7,20(s)	4,21(s) 4,19(s) 4,18(s)		4,40(m)	2,87(m)		2,43(s) 2,42(s) 2,41(s)
26	4	7,19(s) 7,18(s)	4,13(s)		4,34(m)	2,78(m)		2,35(s) 2,34(s)

-_DETERMINACION DE LA POSICION RELATIVA DE LOS SUSTITUYENTES.

Del estudio comparado de los espectros de RMN de los macrociclos **24'** y **24''** pueden deducirse interesantes conclusiones (figuras 91 y 92).

Así, por ejemplo, en los espectros de ^1H -RMN se observa que todas las señales correspondientes al isómero **24'** muestran un mayor grado de equivalencia que en el isómero **24''**. En concreto, los dos hidrógenos H(4) y los dos grupos N(1)CH₃, que aparecen en **24'** juntos bajo dos singletes situados a 7,16 ppm y 4,17 ppm, respectivamente, en **24''** aparecen separados, aunque con pequeñas diferencias de desplazamiento químico (0,06 y 0,01 ppm, respectivamente).

Estas diferencias son más acusadas si se comparan las señales de los metilos sustituidos en los nitrógenos amínicos de la cadena flexible ya que mientras en **24'** ambos grupos son equivalentes y aparecen bajo un singlete a 2,40 ppm, en **24''** uno de los metilos aparece como un singlete intenso ligeramente apantallado (2,39 ppm) respecto al otro metilo que, sorprendentemente da lugar a dos singletes de menor intensidad a 2,42 y 2,40 ppm.

En relación a los metilenos que forman la cadena flexible, se confirma claramente el carácter simétrico de **24'** ya que los hidrógenos H₂C(α) y H₂C(α') aparecen bajo dos tripletes perfectamente definidos a $\delta=4,45$ y $\delta=4,36$ ppm con $J=5\text{Hz}$, mientras que en **24''** aparecen bajo dos multipletes complejos centrados a $\delta=4,43$ y $\delta=4,37$ ppm, respectivamente. Todos estos datos parecen indicar que en el macrociclo **24'** los grupos metilo N(1)CH₃ se encuentran en disposición "trans" y en su isómero **24''** en "cis" (figura 93).

En **24'** las dos cadenas flexibles son equivalentes mientras que en su isómero **24''** poseen entornos electrónicos y estéricos diferentes. Por otra parte, en el isómero "trans" (figura 94) las posiciones relativas de los dos grupos metilos N-CH₃ son equivalentes, mientras que en el "cis" el metilo más próximo a los nitrógenos sp² del pirazol debe poseer mayor libertad conformacional que el más próximo a los nitrógenos N(1). Dado el impedimento estérico y la rigidez que presenta la cavidad macrocíclica, el hecho de que en **24''** ("cis") el metilo menos impedido aparezca desdoblado

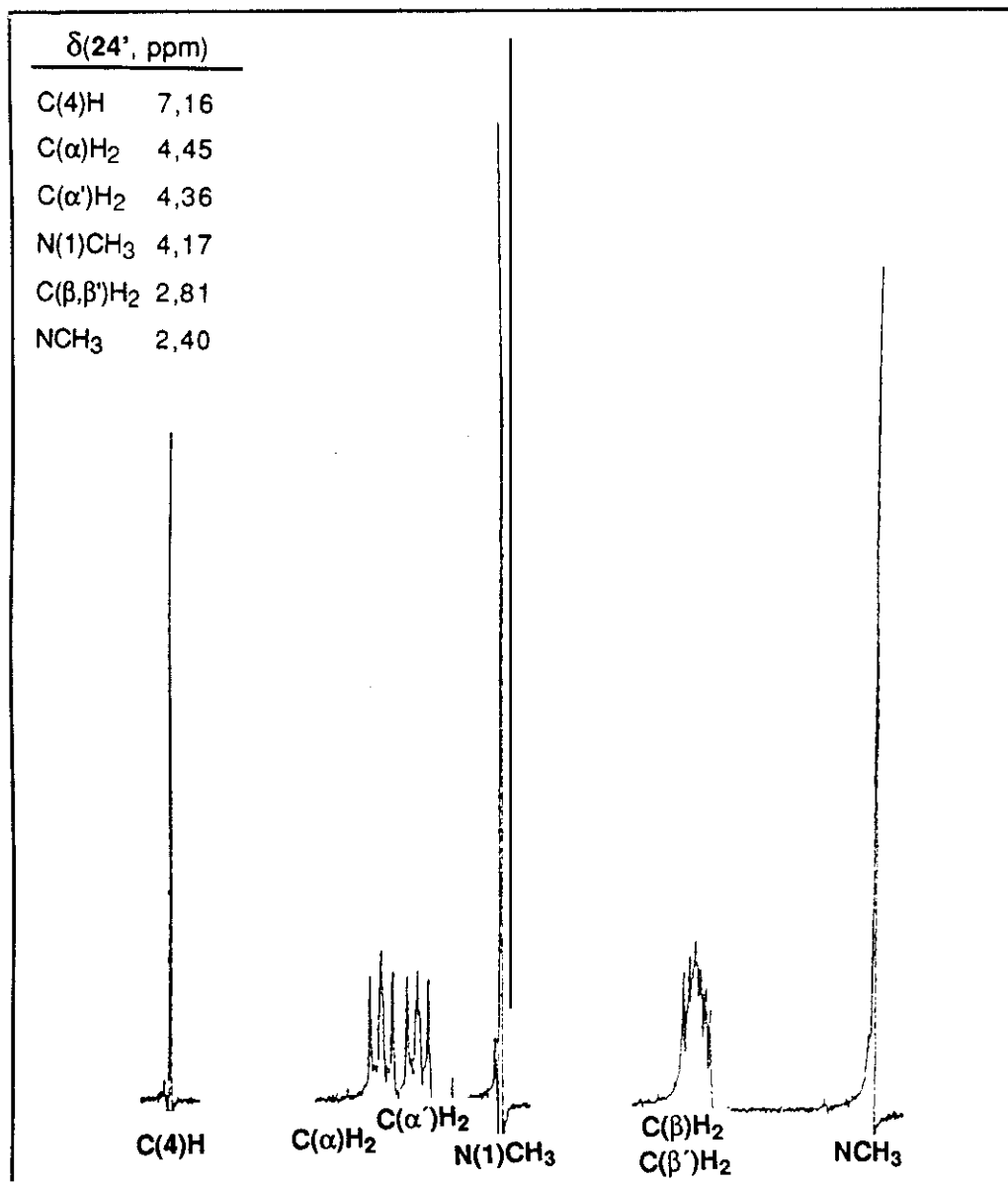


Figura 91

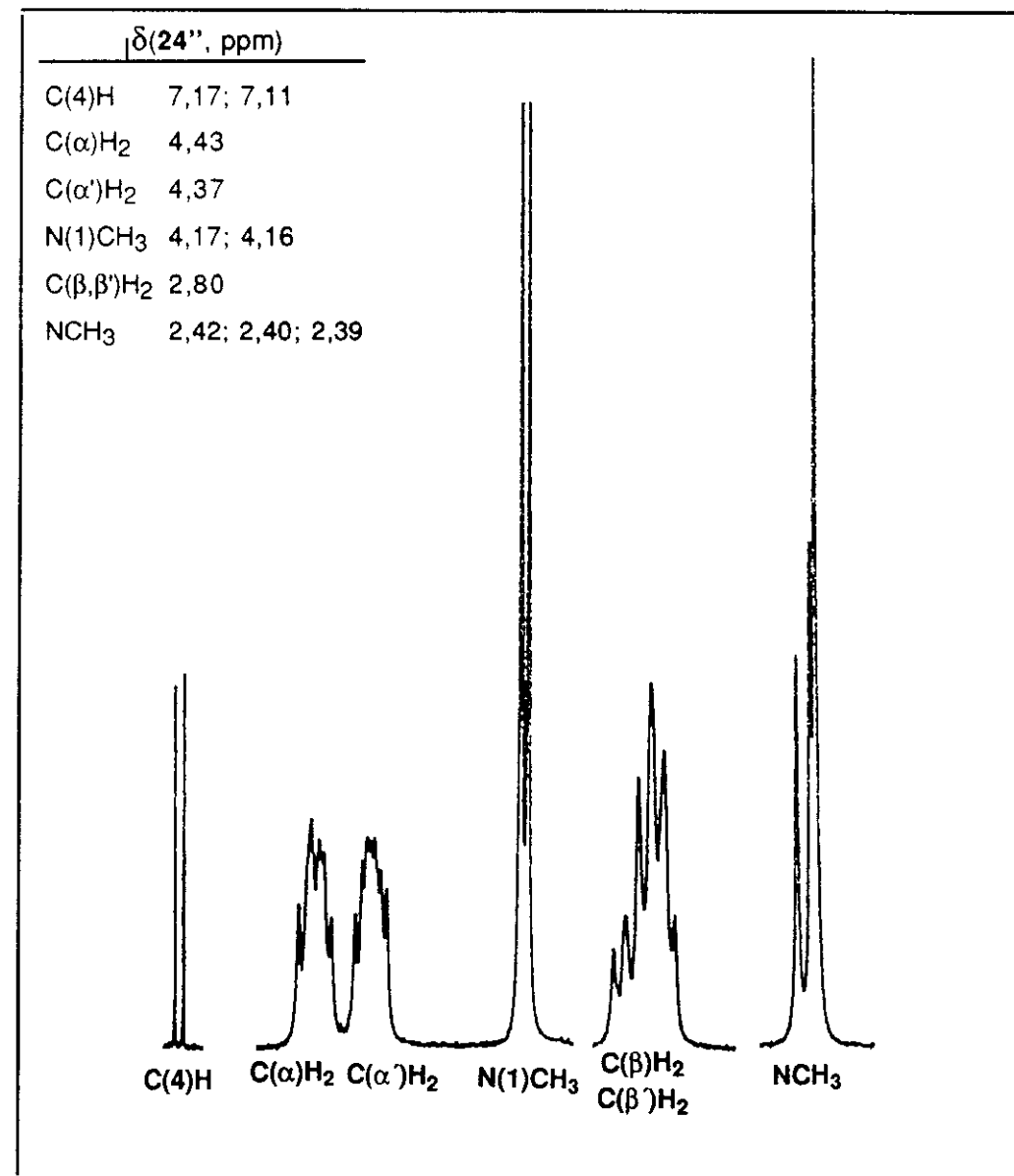


Figura 92

podría atribuirse tentativamente a las diferentes orientaciones que el grupo metilo puede adoptar respecto a la subcavidad macrocíclica.

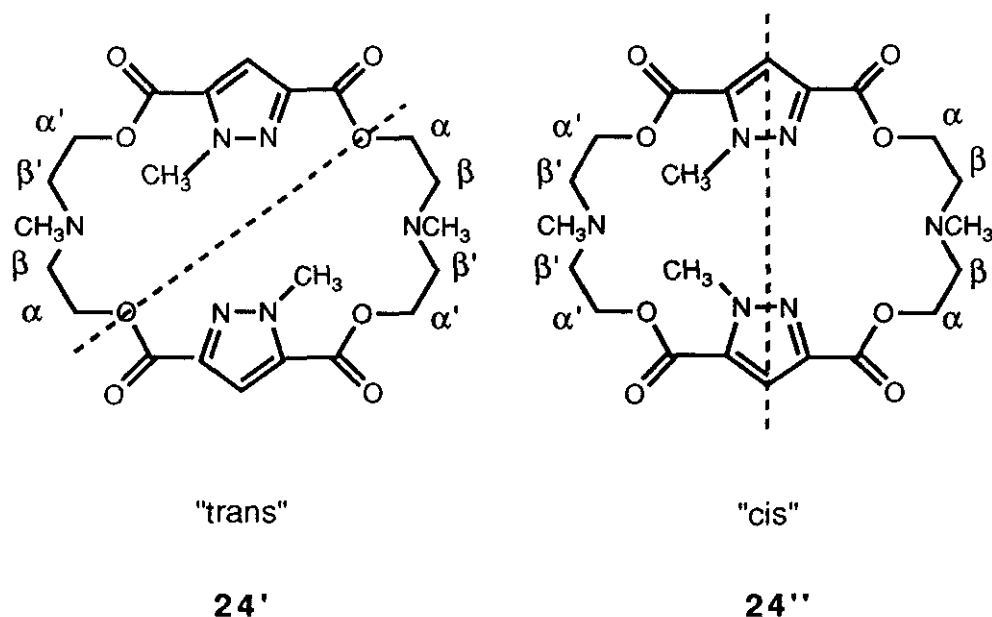


Figura 93

El espectro de ¹³C-RMN confirma asimismo la hipótesis anterior, ya que mientras que en **24'** los dos carbonos de los metilos amínicos son equivalentes ($\delta=42,6$ ppm), en su isómero **24''** aparecen separados, de manera que uno de ellos ($\delta=43,4$ ppm) está desapantallado 1,0 ppm en relación al otro ($\delta=42,4$ ppm).

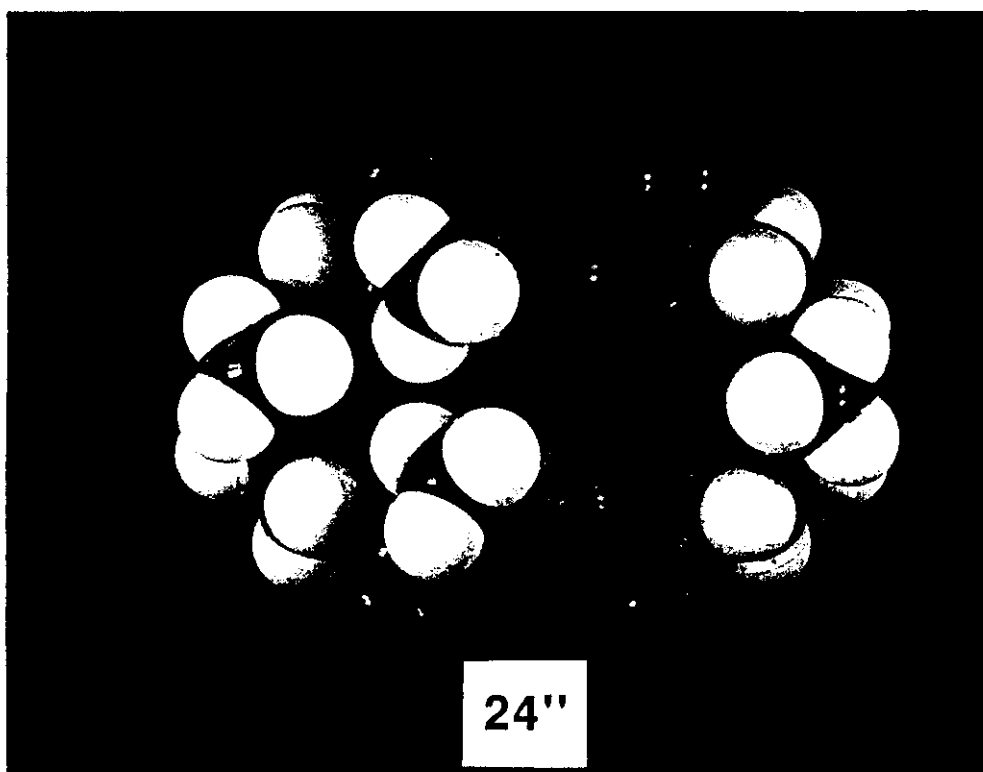
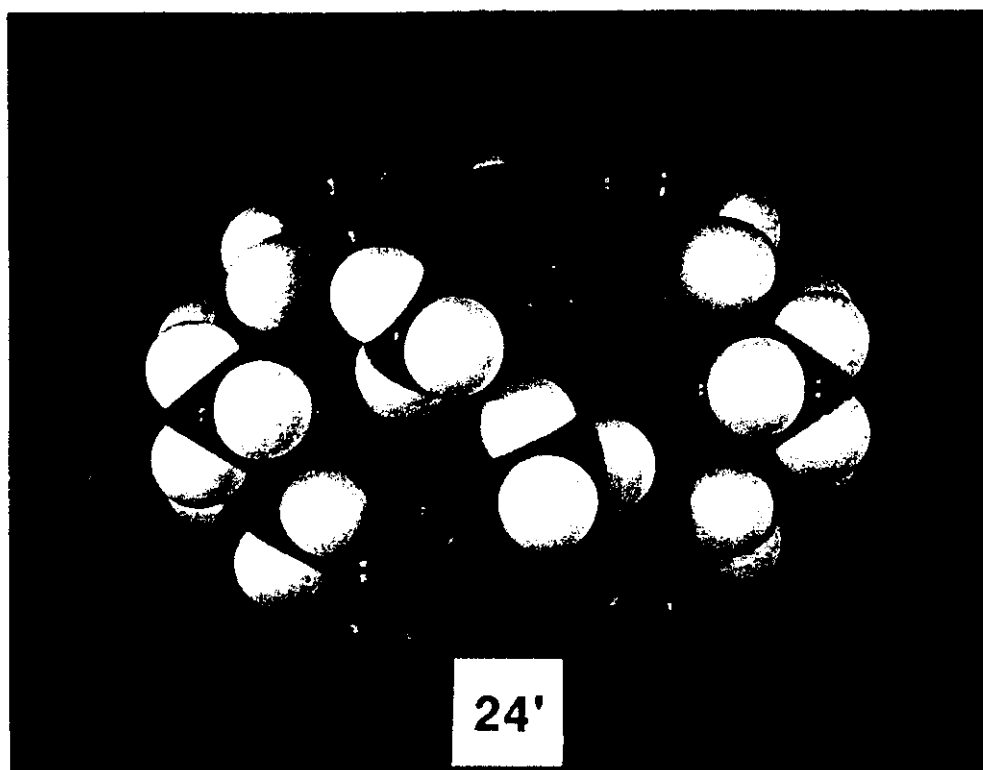


Figura 94

3.1.2.- COMPLEJACION CON UREA.

Uno de los objetivos más interesantes, desde el punto de vista del reconocimiento molecular es la obtención de especies capaces de interaccionar con sustratos orgánicos de bajo peso molecular². Estos receptores podrían jugar un importante papel en el desarrollo de sensores químicos, así como en procesos de separación e identificación de estos compuestos (fármacos, metabolitos, etc.), ya sean de tipo biológico ó sintético⁷⁴.

Dado el importante papel que juega la urea, ya sea como uno de los principales metabolitos excretables en los seres vivos ó como agente desnaturalizante en proteínas⁷⁵, los receptores selectivos de esta molécula presentan actualmente un interés prioritario.

En este trabajo, utilizando técnicas de ¹H-RMN, se ha llevado a cabo un estudio de la capacidad complejante de los receptores isómeros **24'** y **24''** frente a la molécula de urea. Los experimentos se han realizado adicionando urea sobre cada uno de los isómeros **24'** y **24''** disueltos en cloroformo deuterado y a temperatura ambiente.

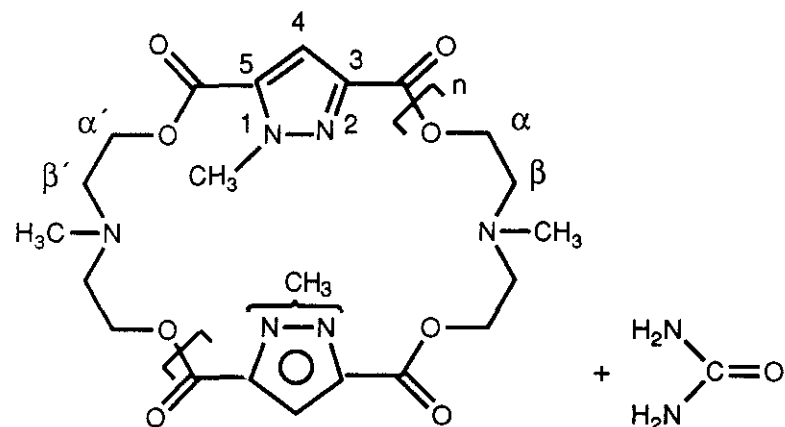
A partir de estos estudios se ha comprobado que el espectro del isómero **24'** ("trans") en presencia de urea no presenta modificaciones apreciables respecto al descrito anteriormente en el caso del ligando libre. Sin embargo, en el caso del receptor **24''** ("cis") se aprecian cambios de multiplicidad en todas las señales de la cavidad macrocíclica, que parecen indicar la formación de un complejo [**24''-urea**].

La formación de puentes de hidrógeno NH...N entre los grupos NH₂ de la molécula de urea y los nitrógenos sp² de los dos ciclos de pirazol debe ser responsable de las variaciones de desplazamiento químico y multiplicidad que experimentan las señales de los grupos metileno y metilo más alejados de la posición ocupada por los sustituyentes en el anillo de pirazol (figuras 95 y 96, tabla 16).

Como puede observarse en un modelo CPK del complejo (figura 97), la presencia de la molécula complejada afecta principalmente a las señales correspondientes a los carbonos de la cavidad macrocíclica, especialmente a

Tabla 16.

COMPLEJACION CON UREA
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)



Comp.	n	Pirazol		Cavidad macrocíclica					
		C(4)-H	N(1)CH ₃	H ₂ C(α)	H ₂ C(α')	H ₂ C(β)	H ₂ C(β')	CH ₃ N-C(β)	CH ₃ N-C(β')
24'	1	7,16(s)	4,17(s)	4,45(t)	4,36(t)	2,81(m)		2,40(s)	
24'+UREA		7,09(s)	4,10(s)	4,37(t)	4,29(t)	2,74(m)		2,33(s)	
24''	1	7,17(s) 7,11(s)	4,17(s) 4,16(s)	4,43(m)	4,37(m)	2,80(m)		2,42(s) 2,40(s)	2,39
24''+UREA		7,04(s)	4,09(s)	4,37(t)	4,31(t)	2,74(t)	2,80(t)	2,36(s)	2,34

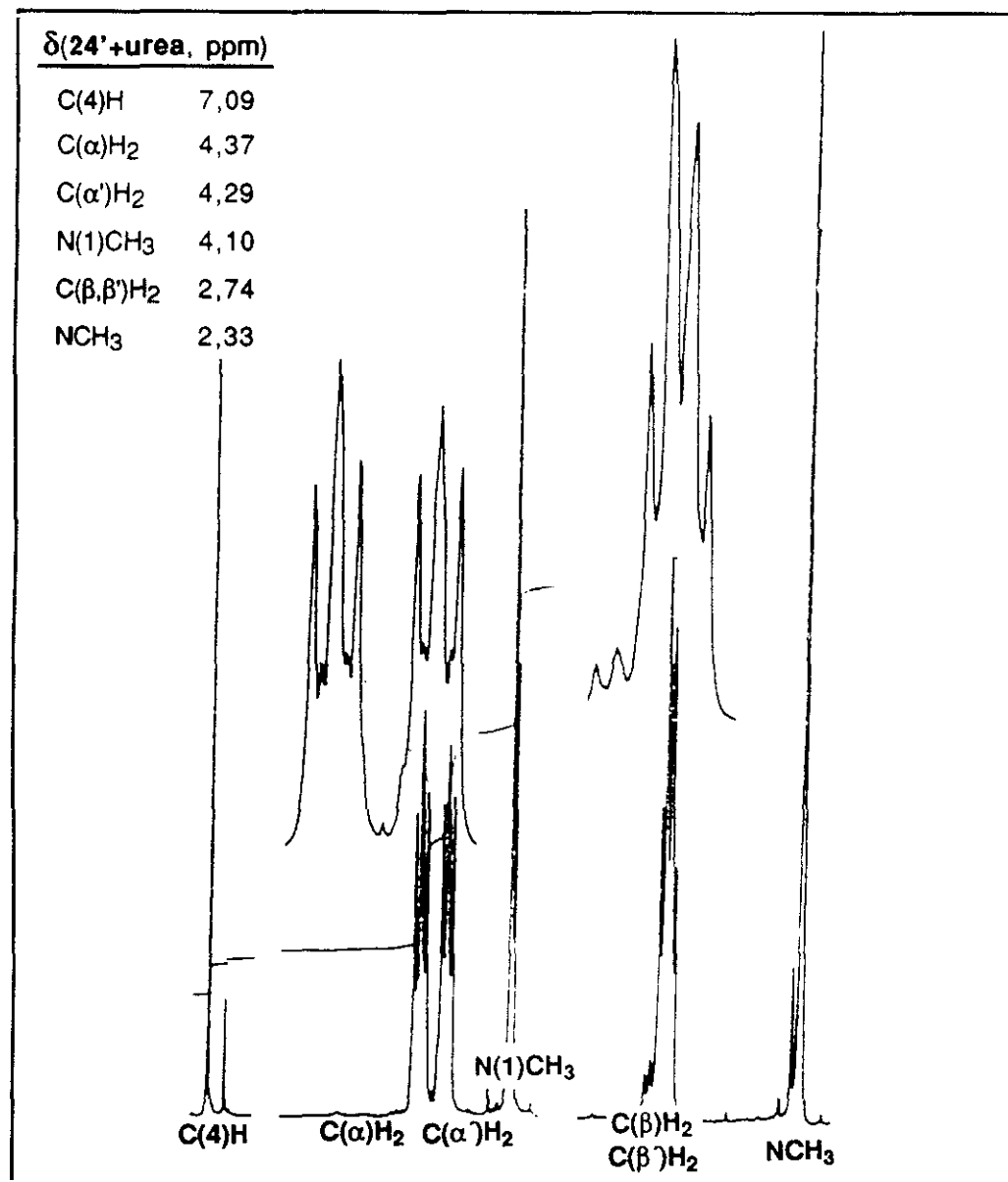


Figura 95

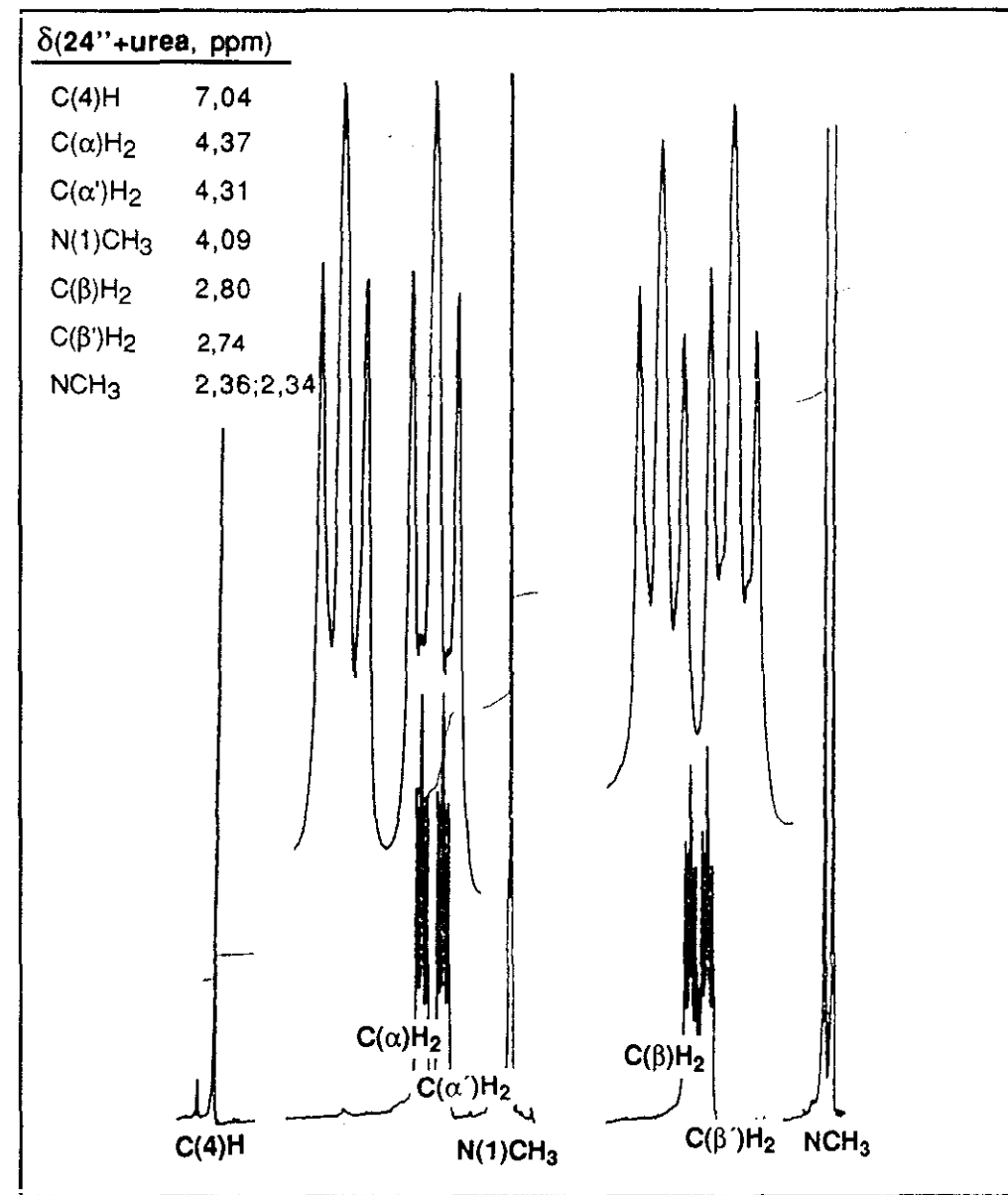


Figura 96

los grupos metileno situados en las posiciones β y β' , que aparecen en el ligando libre bajo un multiplete centrado a 2,80 ppm mientras que en el complejo esta señal se desdobra en dos tripletes perfectamente diferenciados a 2,80 (β) y 2,74(β') ppm ($J=5\text{Hz}$).

De manera similar, mientras los metilenos $\text{H}_2\text{C}(\alpha)$ aparecen en el ligando **24''** libre bajo un multiplete a $\delta=4,43$ ppm, en el complejo experimentan un apantallamiento de 0,06 ppm. Por otra parte la mayor simetría de la cavidad macrocíclica en el complejo debe ser la causa de que, por una parte tanto los metilenos $\text{H}_2\text{C}(\alpha)$ como los $\text{H}_2\text{C}(\alpha')$ aparezcan como tripletes bien definidos ($J=5$ Hz) situados a 4,37 y 4,31 ppm, respectivamente; y por otra las señales de los hidrógenos $\text{H}(4)$ y $\text{N}(1)\text{CH}_3$ en el anillo de pirazol, que en el ligando libre están desdobladas en el complejo colapsan en sendos singletes a 7,04 ppm y 4,09 ppm, respectivamente.

Finalmente, es interesante señalar que en el complejo, la señal de los metilos próximos a los nitrógenos sp^2 , que en el ligando libre aparecía desdoblada ($\delta=2,42$ y $2,40$ ppm), en el complejo colapsa igualmente en un singlete más apantallado ($\delta=2,36$ ppm).

Este resultado parece apoyar la hipótesis anterior acerca de las diferentes orientación del grupo metilo amínico respecto a la cavidad macrocíclica, ya que al formarse el complejo la urea impediría que este grupo se orientara hacia el interior de la cavidad macrocíclica.

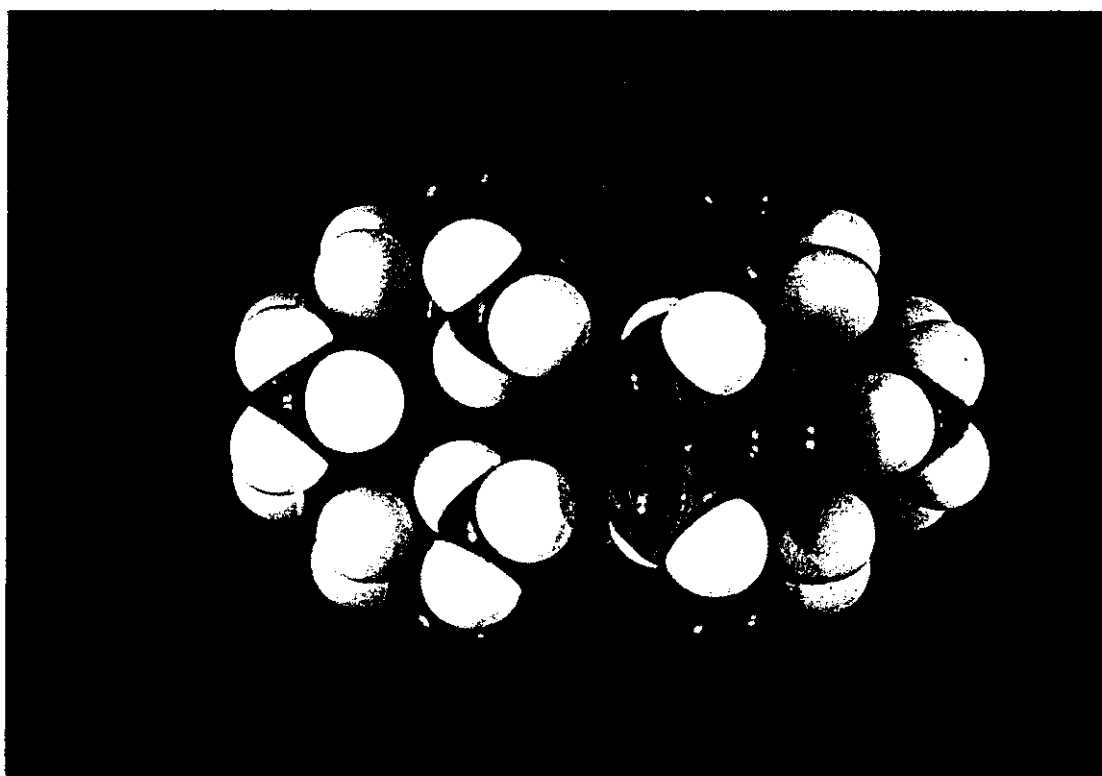
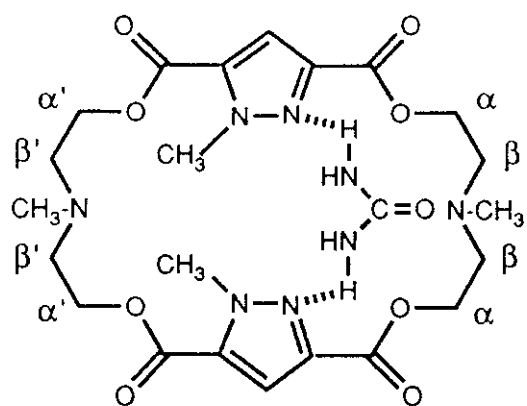


Figura 97

3.2.- Síntesis de azaéteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído.

Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita anteriormente en la preparación de poliéteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído, se ha intentado la síntesis de azaéteres protón ionizables de fórmula general XLVIIa ($Z=H_2$, $X=NCH$) vía desbencilación.

3.2.1.- SINTESIS DE PRECURSORES 1-BENCIL SUSTITUIDOS.

La reacción del dibromoderivado **17** y el dialcóxido sódico de la N-metil-dietanolamina, llevada a cabo en condiciones de alta dilución y bajo el efecto catalítico del ión Cs^+ , conduce a una compleja mezcla de compuestos. cuya separación resultó extraordinariamente difícil. Este hecho ha sido atribuido a la presencia de los nitrógenos de tipo amínico en la cavidad macrocíclica, que trae como consecuencia un aumento tanto en la basicidad como en la capacidad complejante de estos compuestos. Por esta razón a partir de la mezcla original se consiguió aislar únicamente el producto **27**, resultante de un proceso de ciclación 2:2 (dímero) con un rendimiento del 15% ($MH^+=603$) (figura 98).

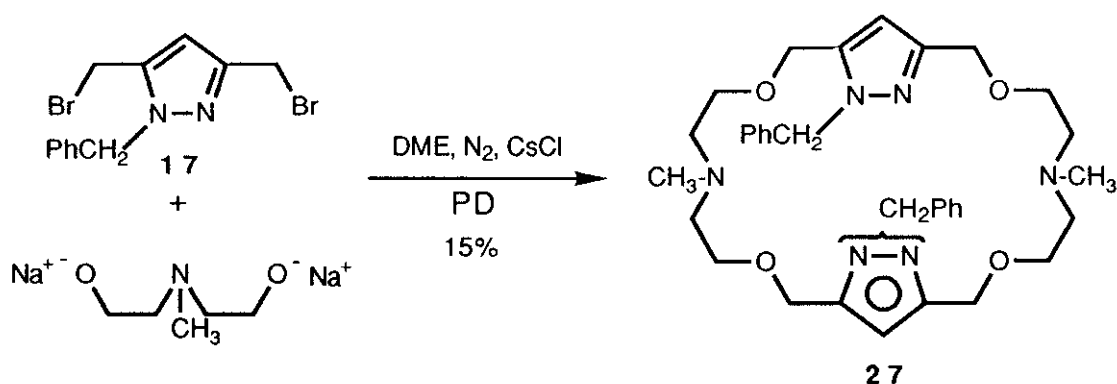


Figura 98

3.2.2.- ENSAYO DE DESBENCILACION.

La reacción del macrociclo **27** con sodio en amoníaco líquido conduce a una compleja mezcla de compuestos cuya separación resultó inviable utilizando técnicas de cromatografía sobre gel de sílice a presión (flash) y de placa fina preparativa, empleando como eluyentes mezclas básicas compuestas por acetato de etilo/etanol/hidróxido amónico. Es importante señalar que durante el proceso de separación se observó la presencia de grandes cantidades de acetamida, producto secundario resultante de la reacción entre el acetato de etilo y el hidróxido de amonio presentes en la mezcla eluyente.

3.2.2.- IDENTIFICACION DE LAS ESTRUCTURAS.

- DETERMINACION DEL PESO MOLECULAR.

En el espectro de masas del compuesto **27**, registrado mediante la técnica FAB⁺ se observa como pico base el correspondiente al ión molecular protonado MH⁺=603. Asimismo aparecen otros tres picos con m/z 559(29%), 302(5%) y 185(25) unidades de masa cuya formación se atribuye a pérdidas de tipo a(C₂H₄O), d(C₅H₁₁NO₂), y h(C₁₅H₁₉N₃O) según se indica en la figura 99. Es interesante señalar la aparición del pico correspondiente al fragmento [(M/2)H]⁺ con m/z 302, lo que demuestra que este tipo de fragmento aparece no sólo en coronas dímeros de tipo poliéster³⁵ o poliéter⁴⁰, sino también en diazamacrociclos unidos por cadenas de tipo éter.

- ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

En el espectro IR del macrociclo **27** destacan dos intensas bandas situadas a 1130 y 1090 cm⁻¹ correspondientes a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica de los enlaces C-O, junto con otra más débil a 1350 cm⁻¹, característica de grupos metilo.

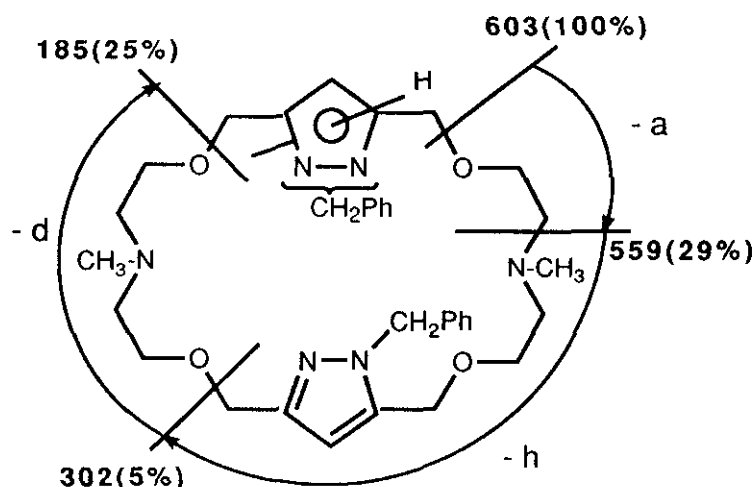


Figura 99

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

En los espectros de RMN del macrociclo **27** (ver parte experimental), pueden observarse nuevamente los efectos que la asimetría del anillo de pirazol 1-bencilsustituído induce sobre los desplazamientos químicos tanto de los átomos de hidrógeno como de los carbonos que forman parte de la cavidad macrocíclica.

En ^{13}C -RMN cabe destacar por una parte la aparición de la señal de los grupos metilo amínicos a 43,3 ppm, así como la presencia de señales diferenciadas tanto para los carbonos $\text{C}(\alpha)$, $\text{C}(\alpha')$ que aparecen a 67,8 y 67,7 ppm, como para los $\text{C}(\beta)$, $\text{C}(\beta')$ que lo hacen a 56,7 y 56,3 ppm, respectivamente.

En ^1H -RMN destaca la aparición de tripletes con $J=5\text{Hz}$ tanto para los grupos metileno $\text{H}_2\text{C}(\alpha)$ y $\text{H}_2\text{C}(\alpha')$ ($\delta=3,48$ y $\delta=3,36$ ppm respectivamente) como para los $\text{H}_2\text{C}(\beta)$, $\text{H}_2\text{C}(\beta')$ ($\delta=2,57$ y $\delta=2,48$ ppm, respectivamente). Asimismo destaca la equivalencia mostrada por los grupos metilos amínicos, que aparecen bajo un fino singlete situado a 2,19 ppm.

3.2.- Síntesis de podandos de 1H-pirazol 3,5-disustituído y eslabones de 2-hidroximetil-piridina.

Recientemente, H. Okawa y cols.⁷⁶ han descrito la síntesis de una serie de ligandos binucleares de cobre construídos con eslabones de pirazol 3,5-disustituído de estructura **LIII**, **LIV** y **LV**, que incorporan diferentes tipos de cadenas laterales portadoras de átomos de nitrógeno como centros de complejación (figura 100). Por otra parte, estos autores han estudiado las propiedades espectroscópicas y magnéticas de los correspondientes μ -1,3-azidocomplejos binucleares de cobre (II) de estructura general **LVI** (figura 101).

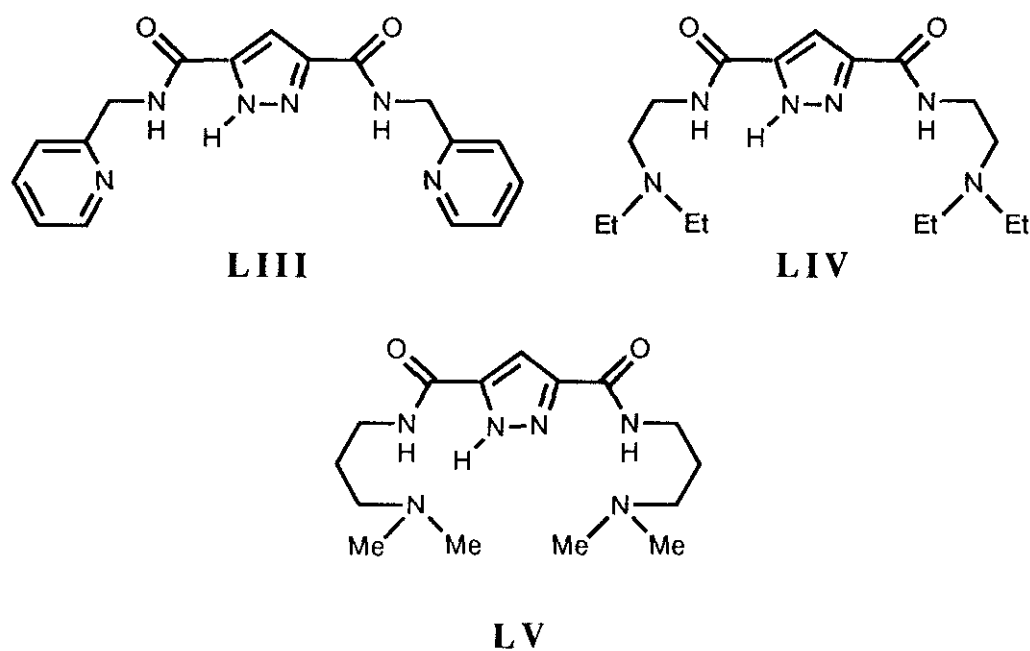
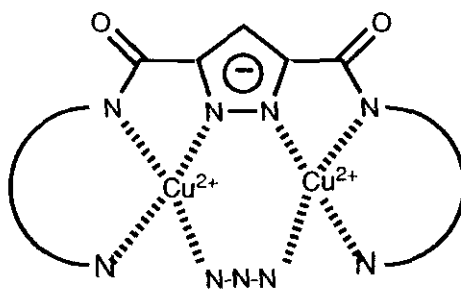


Figura 100



LVI

Figura 101

Dadas las dificultades experimentales que han surgido en la síntesis de azacoronandos de pirazol N-sustituído y teniendo en cuenta los bajos rendimientos obtenidos en la síntesis de los correspondientes macrociclos de pirazol protón ionizables, en el presente trabajo se ha abordado la obtención de podandos de 1H-pirazol 3,5-disustituído portadores de átomos de nitrógeno de tipo piridínico (**XLIXa**) como modelos más sencillos.

La obtención del ligando acíclico de tipo éster **28** se ha llevado a cabo siguiendo las dos rutas sintéticas descritas anteriormente para la síntesis de los podandos **7** y **8**.

La reacción del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**2a**) con 2-hidroximetilpiridina, utilizando carbonildiimidazol como agente activante del grupo carboxilo, permite la obtención del diéster **28** con un rendimiento sensiblemente inferior (34%) a los obtenidos anteriormente en el caso de los podandos con cadenas laterales de trioxaetileno **7** y **8** (75% y 80%, respectivamente)(figura 102).

Este resultado no es extraño considerando el mayor impedimento estérico entre los anillos de imidazol de la imidazolidina intermedia y las voluminosas unidades de 2-hidroximetil-piridina.

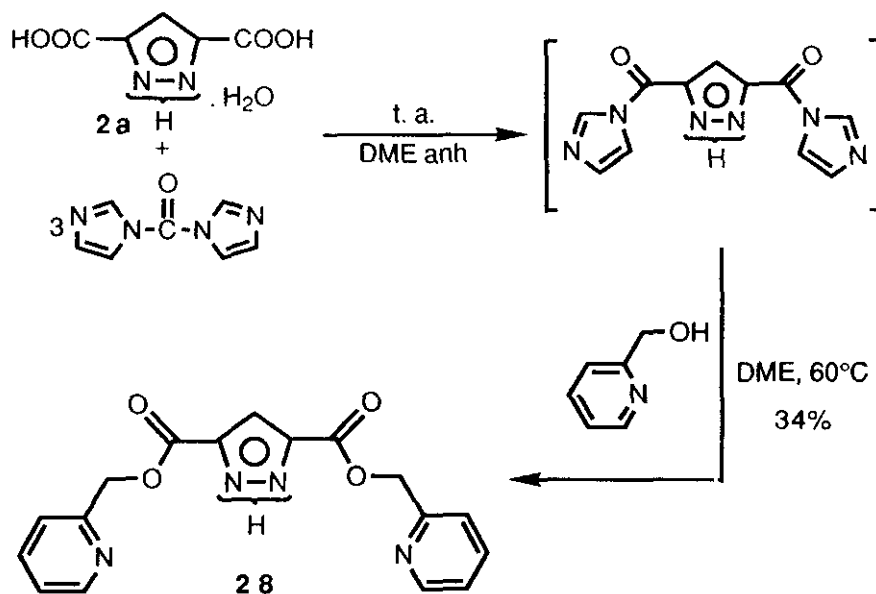


Figura 102

Por otra parte, como cabría esperar, la obtención del mismo podando **28** por reacción del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) y 2-hidroximetil-piridina, en presencia de trietilamina como aceptor de hidrácido, transcurre con un rendimiento muy superior (73%), equiparable a los obtenidos anteriormente en el caso de los compuestos **7** y **8** (80% y 70%, respectivamente), utilizando esta misma ruta sintética (figura 103).

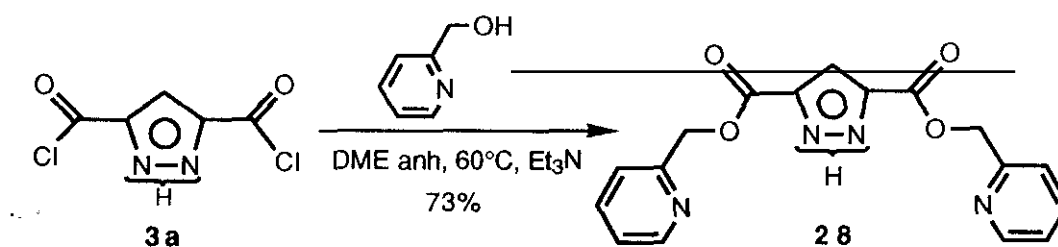


Figura 103

3.2.1.- IDENTIFICACION DE LAS ESTRUCTURAS

- DETERMINACION DEL PESO MOLECULAR.

El espectro de masas del podando **28**, obtenido mediante la técnica de impacto electrónico muestra el pico molecular $M^+ = 338$ con una intensidad del 9% respecto al pico base (m/z 108, 100%), correspondiente a la pérdida de las unidades aromáticas de 2-oxametilpiridina. Asimismo se observan otros picos con m/z 246(14%), 231(37%), 203(76%) y 93(10%) que se forman por fragmentaciones sucesivas de los enlaces de tipo éster, como se indica en la figura 104.

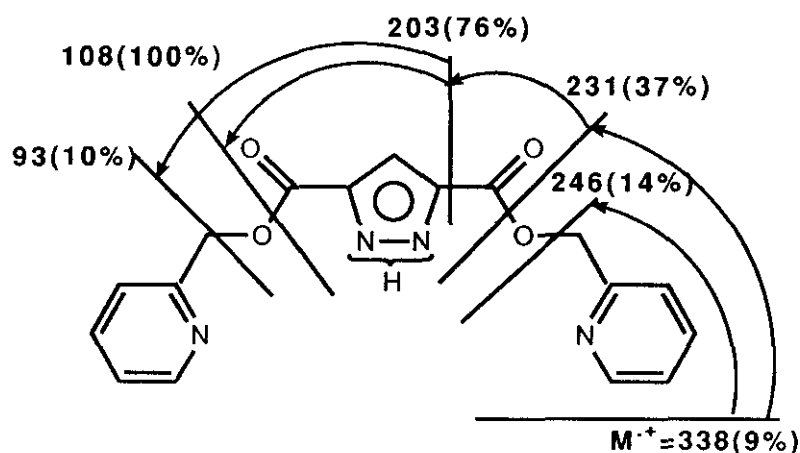


Figura 104

- ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

En el espectro de infrarrojo del ligando **28**, registrado en pastilla de KBr destaca la aparición de dos bandas para la vibración de tensión del enlace $C=O$, situadas a 1720 y 1740 cm^{-1} . Asimismo se observa una fina banda a 3400 cm^{-1} y otras dos muy intensas a 1210 y 1150 cm^{-1} ,

correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces N(1)H y C-O, respectivamente.

- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTON Y CARBONO 13.

En el espectro del podando **28** (ver parte experimental), registrado en dimetilsulfóxido hexadeuterado el hidrógeno tautomérico N(1)H da lugar a una señal ancha situada a 14,81 ppm que integra aproximadamente para 1 protón y desaparece al agitar la muestra con agua deuterada. Este desplazamiento químico ha sido observado anteriormente en los ésteres corona protón ionizables **10** y **11** (14,5 ppm) y parece confirmar la existencia en disolución de una interacción intermolecular por puentes de hidrógeno entre dos pirazoles (figura 105).

En el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **28**, registrado en disolución de dimetilsulfóxido deuterado (ver parte experimental), se observa una señal a 159,2 ppm para los grupos carbonilo C(3)O, C(5)O y otra ancha centrada a 138,7 ppm para los carbonos C(3),C(5) del anillo de pirazol. Este hecho confirma lo observado anteriormente en el espectro de ^1H -RMN, ya que al igual que en los macrociclos **10** y **11** los desplazamientos químicos de los carbonos C(3) y C(5) del anillo de pirazol se ven fuertemente afectados por el equilibrio prototrópico entre las posiciones N(1) y N(2).

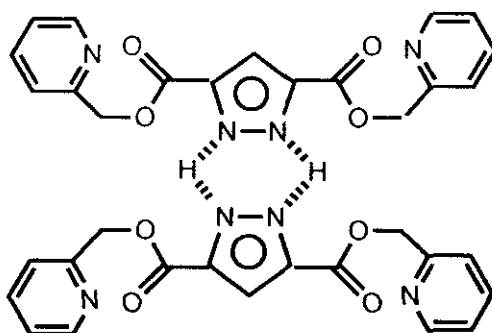


Figura 105

Finalmente se observa una señal fina a 66,5 ppm asignable al carbono en posición α respecto al grupo éster.

Queda descartada la posibilidad de un enlace entre el hidrógeno N(1)H del pirazol y el nitrógeno sp^2 del anillo de piridina, ya que esto provocaría diferencias de desplazamiento químico entre los grupos metileno $H_2C(\alpha)$, que aparecen tanto en 1H -RMN como en ^{13}C -RMN bajo dos singletes finos situados a 5,41 y 66,5 ppm, respectivamente.

4.- ESTUDIO DE LAS ESTRUCTURAS EN ESTADO SÓLIDO DE MACROCICLOS DE 1H-PIRAZOL 3,5-DISUSTITUIDO.

La determinación de estructuras en estado sólido utilizando técnicas combinadas de difracción de Rayos X y ^{13}C -RMN de alta resolución en estado sólido bajo condiciones de giro con ángulo mágico (MAS), con desacoplamiento dipolar y a menudo con polarización cruzada (CP), se ha convertido en una importante herramienta en el estudio de compuestos de inclusión sólidos⁷⁷ así como de numerosos problemas estructurales en los que están involucrados diversos procesos dinámicos^{70,78}.

Uno de los fenómenos que ha suscitado mayor interés es el tautomerismo prototrópico, cuyo estudio resulta difícil en disolución, dada la influencia que ejercen factores como la concentración, naturaleza del disolvente, trazas de agua, etc, sobre la energía de activación de estos procesos ⁷⁰.

En contraste con otros tipos de prototropías (funcional, etc), el tautomerismo anular⁷⁹ tiene lugar muy a menudo entre especies idénticas, como es el caso del 1H-pirazol ó 3,5-dimetil-1H-pirazol. Por esta razón, este tipo de procesos también se denominan transposiciones autotrópicas ó tautomerismos degenerados⁸⁰ (figura 106).

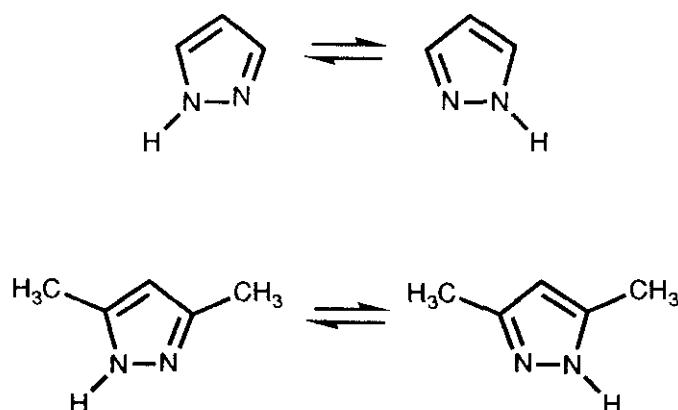


Figura 106

4.1.- ^{13}C -RMN en estado sólido.

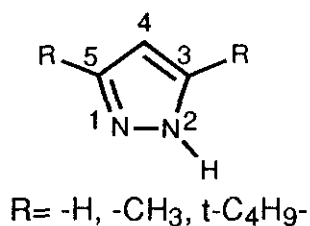
4.1.1.- ANTECEDENTES SOBRE ESTUDIOS DE TAUTOMERIA EN DERIVADOS DE 1H-PIRAZOL 3,5-DISUSTITUIDO.

Elguero y cols. han aplicado extensamente la técnica de ^{13}C -RMN en estado sólido para el estudio del tautomerismo anular en azoles, y en particular en derivados de pirazol de estructura simétrica y asimétrica^{70,79-84}. A partir de los resultados obtenidos se puede afirmar que, en el caso de pirazoles asimétricos generalmente está presente sólo uno de los tautómeros, aunque no se conocen con exactitud la razones por las cuales uno de ellos está favorecido respecto al otro en estado sólido.

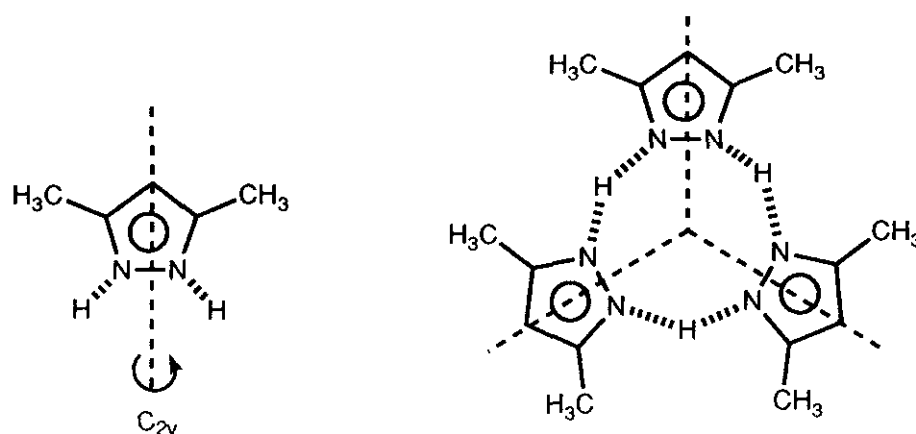
En el caso de derivados simétricos, se han comparado los espectros de ^{13}C -RMN en estado sólido y en solución del 1H-pirazol y sus derivados 3,5-dimetil y 3,5-ditercbutil sustituidos (figura 107a)⁸⁰.

En solución, como es conocido, los carbonos C(3) y C(5) contiguos a los átomos de nitrógenos son isocronos, debido al rápido intercambio del protón tautomérico entre las posiciones N(1) y N(2). Por esta razón estos carbonos aparecen con idénticos desplazamientos químicos a $\delta=133,7$ (R=H), $\delta=143,0$ (R=CH₃) y $\delta=156,0$ (R=t-C₄H₉) ppm, respectivamente. Sin embargo, cuando los espectros se registran en estado sólido a temperatura ambiente, las señales de los carbonos C(3) y C(5) aparecen claramente desdobladas con una diferencia de desplazamiento químico de 10,7 ppm en el caso del 1H-pirazol [$\delta(\text{C}_3)=138,7$ y $\delta(\text{C}_5)=128,0$ ppm] y de 3,6 ppm en el caso del 3,5-ditercbutil-1H-pirazol [$\delta(\text{C}_3)=158,6$ y $\delta(\text{C}_5)=156,0$ ppm].

Sorprendentemente, en el 3,5-dimetil-1H-pirazol, cuando el espectro en estado sólido se registra a temperatura ambiente pudo observarse que los carbonos C(3) y C(5) aparecen juntos bajo una señal ancha. Este hecho se ha atribuido a un proceso de intercambio protónico en estado sólido entre las posiciones N(1) y N(2), como se ha podido comprobar mediante la determinación de su estructura cristalina por difracción de rayos X^{70,80} (figura 107b)



a)



b)

Figura 107

En el cristal, las moléculas de 3,5-dimetil-1H-pirazol, que poseen una clara simetría de tipo C_{2v}, se ordenan en forma de especies trímeras unidas entre sí mediante interacciones por puentes de hidrógeno. Es importante señalar que la intensidad de la señal correspondiente al protón tautomérico se corresponde con la mitad de la observada en el caso de los otros protones de la molécula.

Cuando se registra el espectro de ¹³C CP/MAS RMN a baja temperatura (-40°C), se comprueba la congelación del equilibrio, ya que pueden observarse dos señales finas y bien diferenciadas tanto para los carbonos C(3) y C(5) como para los grupos metilo unidos a ellos.

Se ha determinado que en estado sólido, el equilibrio tautomérico entre los trímeros de 3,5-dimetil-1H-pirazol tiene lugar con una energía de activación $\Delta G^* \geq 57$ KJ/mol, que es un valor muy similar a los 63 KJ/mol observados en disolución de HMPT⁷⁰. Estos resultados indican que este proceso debe tener lugar con bastante facilidad, aunque en disolución el mecanismo intermolecular no transcurre necesariamente a través de trímeros cíclicos ó polímeros lineales, sino más probablemente por mediación de moléculas de disolvente (agua por ejemplo)⁶⁹.

El diferente comportamiento observado entre el 1H-pirazol y su derivado 3,5-dimetil sustituido sugiere que la existencia de procesos tautoméricos en estado sólido dependerá del tipo de estructura cristalina, y en última instancia, de los sustituyentes unidos a los carbonos del anillo aromático⁸⁰.

4.1.2.- INTERPRETACION DE LOS ESPECTROS.

Uno de los aspectos más interesantes desde el punto de vista de la interpretación de los espectros obtenidos es la similitud observada entre los desplazamientos químicos en estado sólido y en disolución, lo que ha llevado en algunos casos a considerar estos últimos como punto de referencia para cada uno de los tautómeros^{80,81}. No obstante, las principales diferencias entre los espectros en estado sólido y en solución se atribuyen a los efectos del empaquetamiento cristalino, formación de enlaces de hidrógeno y a los efectos inducidos por la existencia de diferentes conformaciones en estado sólido, que en solución están promediados.

Es sabido también que en estado sólido las interacciones intramoleculares predominan sobre las intermoleculares y que los enlaces de hidrógeno intermoleculares provocan una pérdida de simetría molecular^{59b}.

En relación a los aspectos puramente técnicos, es importante destacar que en algunos espectros de ¹³C CP/MAS RMN se han observado desdoblamientos y ensanchamientos de las señales, causados principalmente por dos factores: el efecto del momento cuadrupolar del ¹⁴N

(especialmente importante en las señales de carbonos unidos directamente a este átomo)⁸⁴ y los efectos cristalográficos derivados de la presencia de moléculas cuya disposición es no congruente con el empaquetamiento cristalino general⁷⁸.

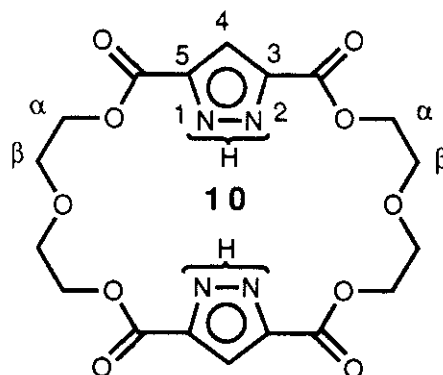
Con el fin de completar los estudios estructurales llevados a cabo sobre los macrociclos dímeros de 1H-pirazol-3,5-disustituído **10** y **23**, se han registrado sus espectros de ¹³C-RMN de alta resolución en estado sólido. La comparación de ambos espectros permite además evaluar la influencia que ejercen los eslabones carbonilo o metileno contiguos a las posiciones C(3) y C(5) del anillo de 1H-pirazol.

BIS(3,5-DICETOPIRAZOLO)-26-CORONA-10 (**10**).

En la tabla 17 se comparan los datos espectroscópicos del tetraéster corona **10** en solución y en estado sólido, registrados ambos a temperatura ambiente. Como puede observarse, los desplazamientos químicos del carbono C(4) del anillo de pirazol y de los carbonos metilénicos H₂C(α) y H₂C(β) de la cavidad macrocíclica son similares en solución y en estado sólido, sin embargo, como cabía esperar los carbonos C(3) y C(5), que en solución son isocronos, en estado sólido aparecen bajo singletes claramente separados bajo singletes claramente separados exhibiendo diferencias de desplazamiento químico de 9,3 ppm. En cuanto a los grupos carbonilo CO-C(3) y CO-C(5), que en solución son también isocronos, en estado sólido dan lugar a 3 señales: dos singletes finos a 163,0 y 156,2 ppm atribuibles a los carbonos CO-C(3) y CO-C(5) en una determinada conformación y una tercera señal intermedia más intensa y ligeramente ensanchada cuyo desplazamiento químico (δ=159,7 ppm) es muy próximo al que presentan ambos carbonos en solución de DMSO-d₆ (δ=159,6 ppm), como puede observarse en la figura 108a.

Sorprendentemente, cuando el espectro en estado sólido se registró nuevamente después de exponer al aire el producto durante 24 horas, los dos singletes correspondientes a los carbonos C(3) y C(5) prácticamente

Tabla 17
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE ^{13}C -RMN (δ , ppm) DEL TETRAESTERCORONA **10**
EN DISOLUCION DE DMSO- d_6 Y EN ESTADO SOLIDO.



Espectro	CO-C(3)	CO-C(5)	C(3)	C(5)	C(4)	H ₂ C(α)	H ₂ C(β)
10 (Disolución DMSO- d_6)	159,6	159,6	138,4 ^a	138,4 ^a	111,6	63,3	67,8
10 (Estado sólido, seco)	163,0 159,7	156,2	144,7	135,4	111,6	64,6	69,9
10 (Estado sólido, hidratado) ^c	162,8 159,6	155,9	--- ^b	--- ^b	111,1	63,5	69,3

a) multiplete ancho

b) Las señales disminuyen drásticamente y se confunden con el ruido de fondo.

c) Registrado después de una exposición de 24h al aire.

dos singletes correspondientes a los carbonos C(3) y C(5) prácticamente desaparecen y se confunden con el ruido de fondo del espectro (figura 108b).

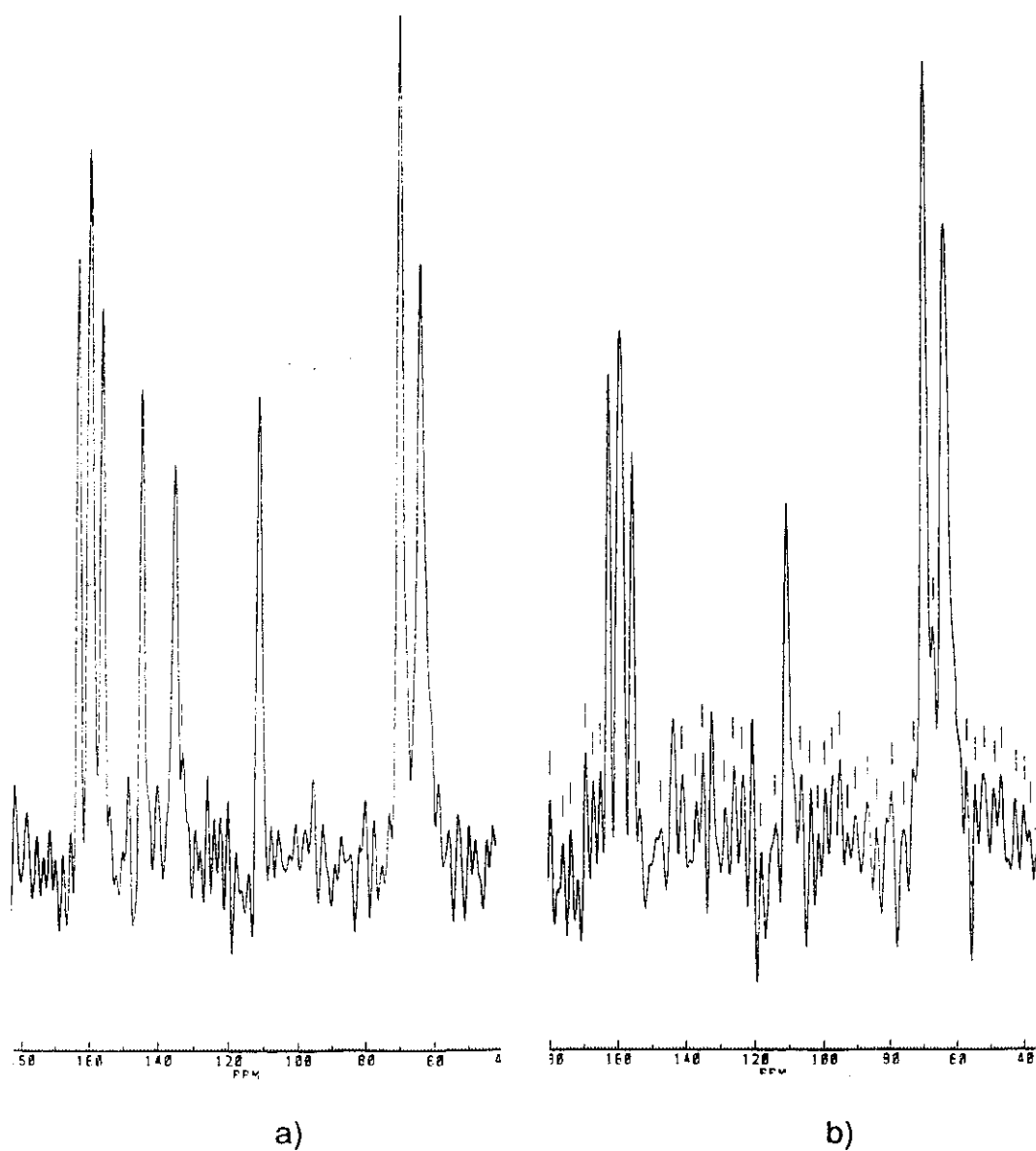


Figura 108

Aunque no se han podido realizar espectros a temperatura variable, se supone que en el macrociclo dímero anhidro no existe intercambio protónico interanular, mientras que en el sólido hidratado, la complejación de 2 moléculas de agua podría favorecer dicho equilibrio entre las posiciones N(1) y N(2) de los dos ciclos de pirazol, como se indica en la figura 75. Como consecuencia de este proceso tendría lugar un ensanchamiento de las señales correspondientes a los carbonos C(3) y C(5), que son los más afectados por el proceso dinámico al estar unidos directamente a los átomos de nitrógeno implicados.

Como se ha citado anteriormente, las moléculas de agua intervienen en la interconversión de los tautómeros del pirazol en medio acuoso⁶⁹ y la hipótesis anterior es concordante con los cálculos teóricos que se han realizado recientemente simulando una migración intermolecular en el anillo de pirazol a través de un estado de transición [pirazol.2H₂O]⁸⁵.

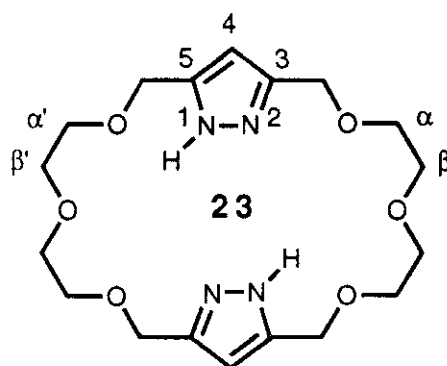
Además, es interesante señalar que un tercer espectro, registrado después de secar exhaustivamente la muestra a vacío (100°C) coincide con el descrito inicialmente, lo que parece confirmar la hipótesis propuesta.

Aunque no se han logrado cristales adecuados para llevar a cabo un estudio mediante difracción de rayos X, se ha comprobado, mediante modelos moleculares CPK (figura 75) que en el macrociclo **10** es posible disponer los dos anillos de pirazol a una distancia óptima para establecer este tipo de interacción con dos moléculas de agua complejadas.

BIS(3,5-DIMETILENPIRAZOLO)-26-CORONA-10 (**23**).

Cuando se comparan los espectros de ¹³C-RMN del poliéter corona **23** en disolución y en estado sólido (tabla 18) se observa que los desplazamientos químicos de los carbonos C(3) y C(5), que en solución no son isocronos ($\delta=148,9$ y $\delta=139,4$ ppm, respectivamente) y aparecen como multipletes anchos característicos de un proceso de tautomería prototrópica; en estado sólido dan lugar a tres señales. En concreto, los carbonos C(3) aparecen juntos bajo un singlete ligeramente ensanchado a $\delta=150,4$ ppm,

Tabla 18
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE ^{13}C -RMN (δ ,ppm) DEL POLIETERCORONA **23**
EN DISOLUCION DE DMSO- d_6 Y EN ESTADO SOLIDO.



Espectro	C(3)	(5)	C(4)	H ₂ C-C(3)	H ₂ C-C(5)	C(α)	C(α')	C(β)	C(β')
23 (Disolución DMSO- d_6)	148,9 ^a	139,4 ^a	104,2	65,9 ^a	62,9 ^a	68,9	68,9	69,8	69,8
23 (Estado sólido)	150,4 ^b	143,4 ^c 139,6 ^c	109,3 ^c 102,4 ^c	63,5	61,6	68,9	67,1	72,5 71,6	75,7 74,7

a) multiplete ancho.

b) singlete ensanchado.

c) singlete fino.

mientras que los C(5) no son equivalentes y dan lugar a dos singletes finos, uno con $\delta=139,6$ ppm similar al encontrado en disolución y otro relativamente desapantallado (143,4 ppm) en relación al anterior. Por otra parte, los carbonos C(4) dan lugar a dos singletes finos que parecen confirmar que en la red cristalina los dos ciclos de pirazol no son equivalentes. Estos resultados indican que no existe ningún tipo de intercambio protónico entre las posiciones N(1) y N(2) y están de acuerdo con los datos obtenidos a partir de los estudios de difracción de rayos X, que se comentarán a continuación.

En cuanto a los grupos metileno que forman la cavidad macrocíclica, es interesante señalar que los metilenos $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(3)$ y $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(5)$, así como los $\text{H}_2\text{C}(\alpha)$ y $\text{H}_2\text{C}(\alpha')$, que aparecen claramente diferenciados en estado sólido, están apantallados en relación al espectro en disolución. Sin embargo los $\text{H}_2\text{C}(\beta)$ y $\text{H}_2\text{C}(\beta')$, se desdoblan en 4 singletes finos y están desapantallados ($\approx 2-6$ ppm).

4.2.- Difracción de rayos X.

Del análisis mediante difracción de rayos X de la estructura del macrociclo dímero de tipo poliéter **23** pueden extraerse tres conclusiones fundamentales:

a) La molécula posee un claro centro de simetría, lo que hace que dentro de cada unidad tanto los anillos de pirazol como las cadenas laterales sean equivalentes entre sí (figura 109).

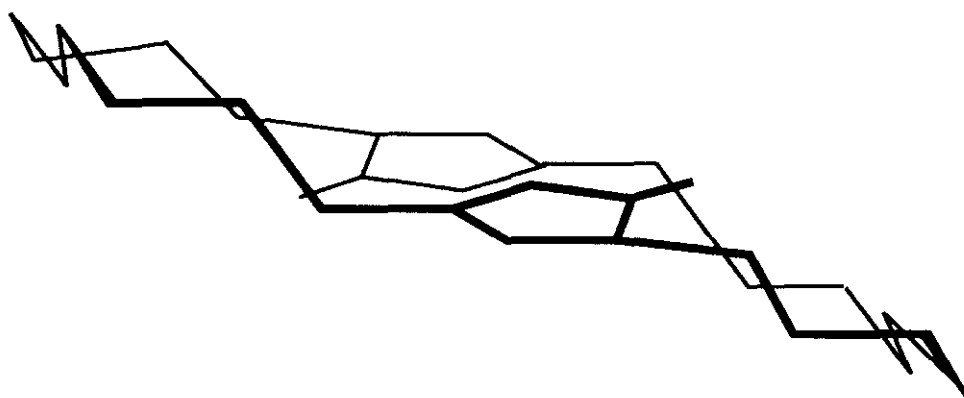


Figura 109

b) En cada unidad, los dos anillos de 1H-pirazol orientan sus átomos de nitrógeno hacia el exterior de la cavidad macrocíclica.

c) Existencia de moléculas de agua de cristalización situadas en canales formados por los anillos de pirazol, de manera que cada molécula de agua enlaza simultáneamente a cuatro anillos aromáticos pertenecientes a otros tantos macrociclos vecinos (M_1 , M'_1 , M_2 y M'_2) mediante puentes de hidrógeno de tipo $NH\cdots O$ y $N\cdots HO$ (figura 110).

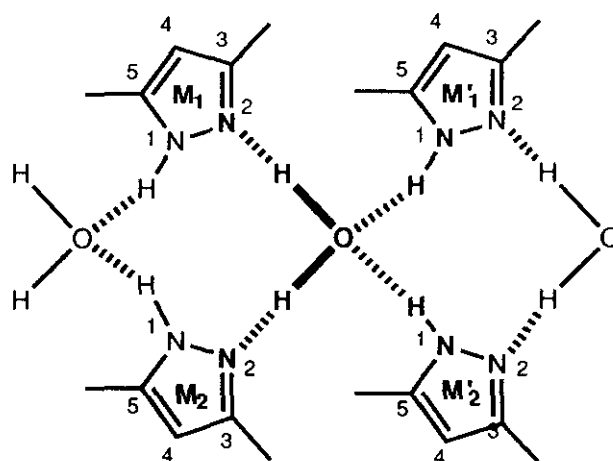


Figura 110

En cada unidad, la conformación de la cavidad macrocíclica se asemeja a una silla en la cual los dos anillos de pirazol se encuentran situados aproximadamente en un mismo plano. Dicha cavidad tiene forma de pseudoelipse achatada (figura 111), cuyos ejes mayor y menor miden 9,57 y 4,11 Å y representan las distancias entre las posiciones equivalentes O₆-O₁₈ y C₁₂-C₂₄, respectivamente. Los átomos de hidrógeno unidos a los carbonos C(4) en los anillos de pirazol se encuentran orientados hacia el interior de la cavidad macrocíclica, separados una distancia de 2,72 Å. En la figura 112 se muestra la celdilla unidad de la estructura cristalina.

Los empaquetamientos encontrados en las tres direcciones del espacio (figura 113) demuestran que las moléculas de agua de cristalización ejercen un efecto aglutinador, situándose en canales de carácter **hidrófilo** constituidos por anillos de 1H-pirazol orientados hacia el exterior de las respectivas cavidades macrocíclicas. Por otra parte, pueden observarse otros canales de tipo **hidrofobo** (libres de moléculas de agua), entre los cuales se pueden distinguir los formados por las propias cavidades macrocíclicas (tipo 1) y aquellos que resultan del acercamiento de cuatro cadenas de éter (tipo 2). Como puede observarse en la figura 113b todos ellos mantienen una perfecta alternancia y simetría.

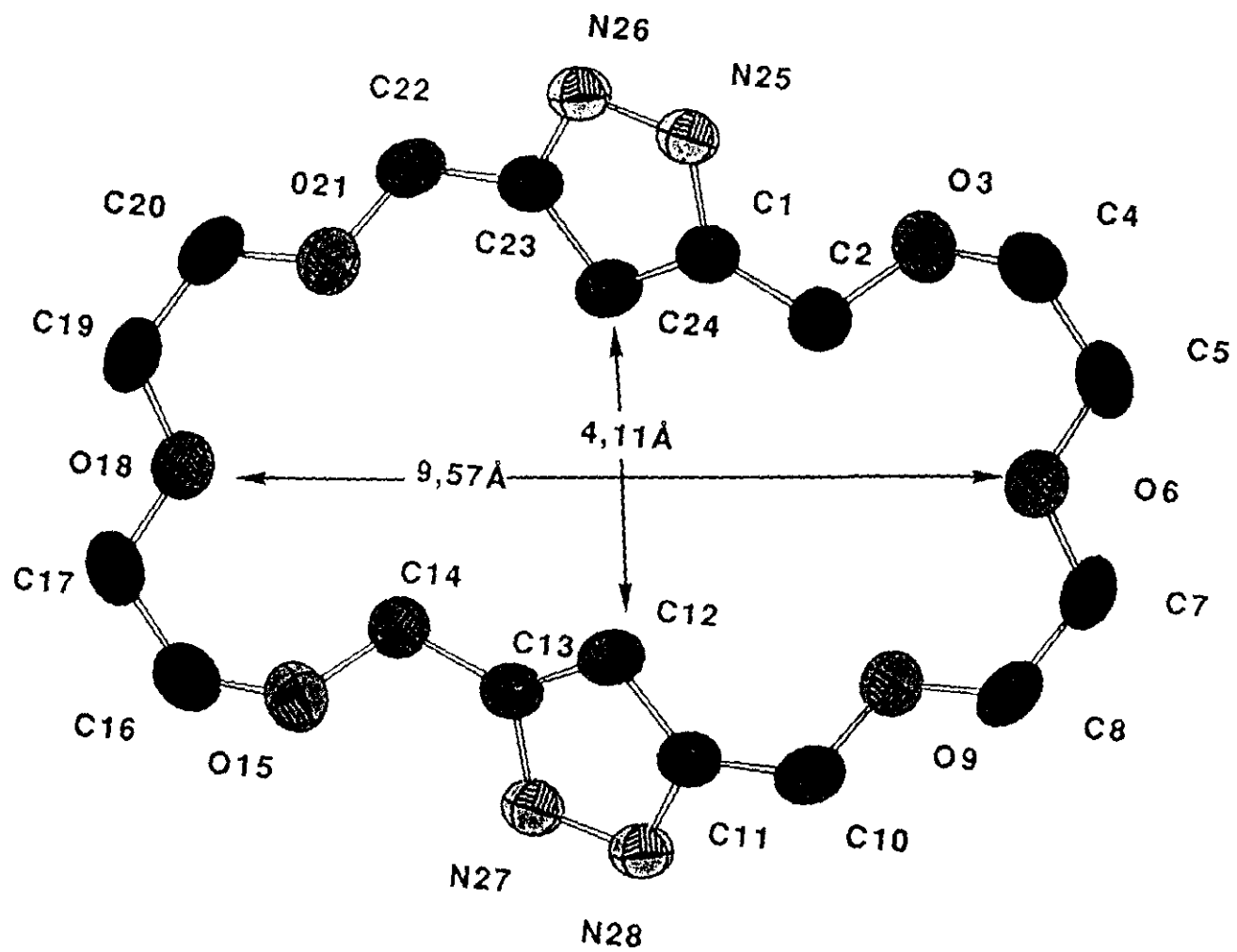


Figura 111

Como se ha citado anteriormente, los nitrógenos de los anillos de pirazol forman puentes de hidrógeno con las moléculas de agua de cristalización. Estas interacciones fijan la posición de los átomos de hidrógeno NH en posiciones alternas ("trans") dentro de cada macrociclo, impidiendo cualquier proceso de tautomería en estado sólido.

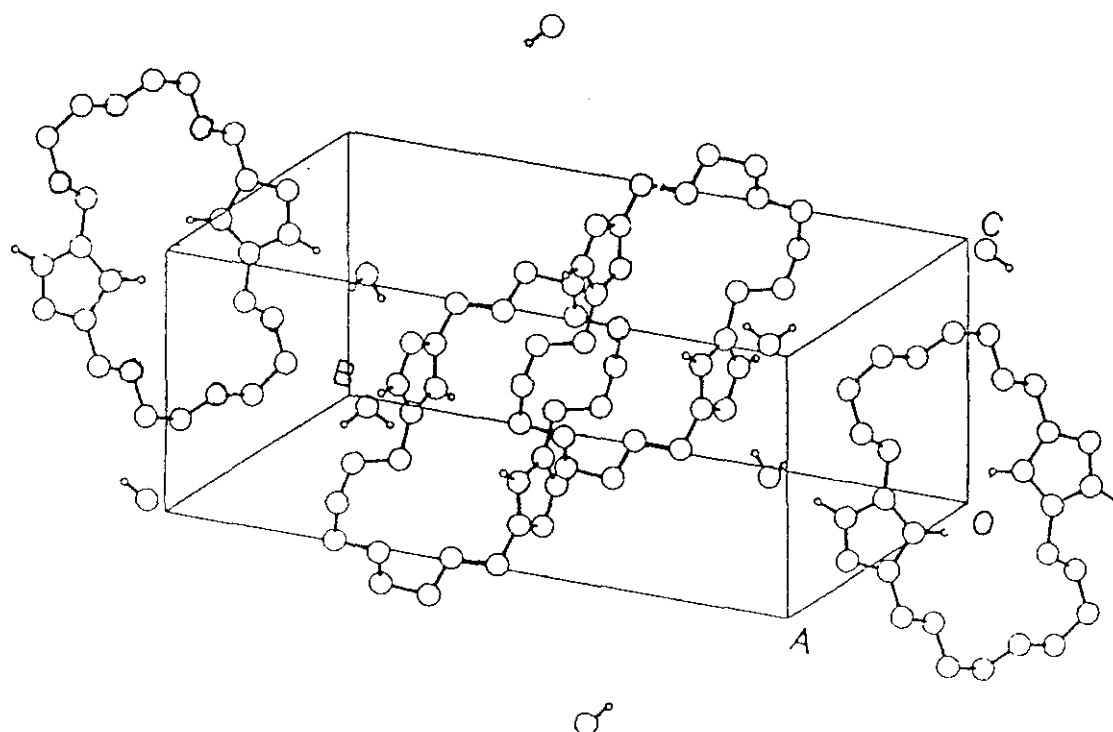


Figura 112
Celdilla unidad de la estructura cristalina
del macrociclo 23

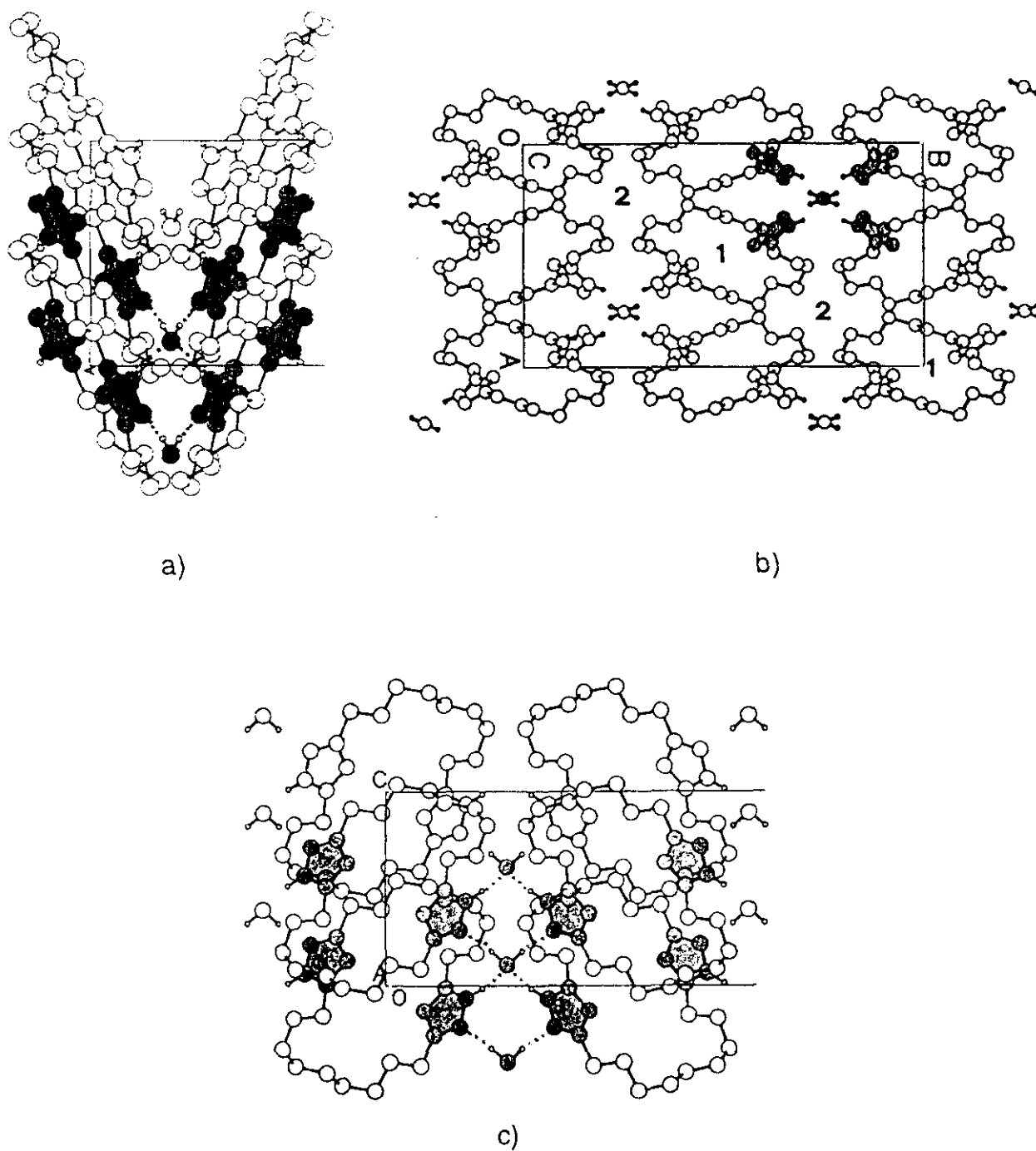


Figura 113
Empaquetamientos en la red cristalina del macrociclo 23

Analizando más detenidamente los canales de carácter hidrófilo (figuras 113a y c) puede observarse que las moléculas de agua se alinean enlazando simultáneamente con cuatro macrociclos diferentes formando también cuatro enlaces de hidrógeno equivalentes dos a dos (figura 114). En la tabla 19 se indican las distancias de enlace correspondientes a las interacciones entre las parejas de macrociclos M_1 - M_2 y M'_1 - M'_2 con la molécula de agua H_2O atrapada en el hueco que forman los cuatro pirazoles correspondientes.

Tabla 19

Enlace	distancia (Å)
$[M_1]N-H = [M_2]N-H$	0,917
O-H	0,950
$[M_1]NH \cdots O = [M_2]N \cdots O$	1,916
$[M'_1]N \cdots HO = [M'_2]N \cdots HO$	1,857

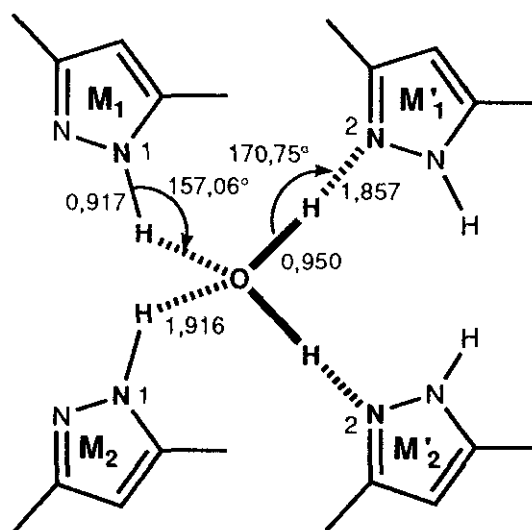


Figura 114

Como puede observarse, cada molécula forma simultáneamente dos enlaces de tipo $\text{NH}\cdots\text{O}$ con el par $\text{M}_1\text{-M}_2$ y otros dos enlaces $\text{N}\cdots\text{HO}$ con el par $\text{M}'_1\text{-M}'_2$ situados espacialmente por encima del anterior.

5.- DETERMINACION DE LOS VALORES DE pK_a EN LIGANDOS CON ESLABONES DE 1H-PIRAZOL.

El anillo de pirazol incluye dentro de una misma estructura las características de las moléculas de piridina [posiciones N(2)-C(3)] y del pirrol [N(1)-C(5)-C(4)], presentando por esta razón un comportamiento químico dual. Por una parte, el átomo de nitrógeno N(2) es susceptible de ataque electrófilo y aunque es menos nucleófilo que el existente en la piridina puede protonarse en presencia de ácidos fuertes para dar lugar al catión pirazolio (PzH^+), por otra el protón N(1)H es más ácido que el del pirrol y puede ser extraído con relativa facilidad por bases, para dar lugar al anión pirazolato (Pz^-) (figura 115).

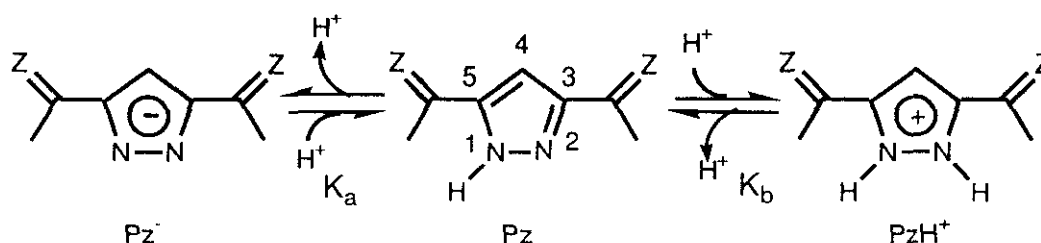


Figura 115

Las propiedades complejantes de los receptores de 1H-pirazol-3,5-disustituído ya sea como ligandos mononucleares o dinucleares, dependen fundamentalmente del número y disposición espacial de sus átomos electrodonadores y de sus propiedades ácido-base. Estas propiedades están fuertemente condicionadas por el tipo de sustituyentes que posee el anillo de pirazol en las posiciones 3 y 5 ($Z=O$, H_2) y vienen definidas por las constantes de protonación (K_b) o de desprotonación (K_a) del anillo de 1H-pirazol.

Dado que el objetivo prioritario de este trabajo consiste en evaluar la contribución del anión pirazolato como ligando puente en receptores de estructura cíclica o acíclica, se han determinado los valores de pK_a

correspondientes a los derivados de 1H-pirazol sintetizados. Es sabido que la presencia de grupos electroattractores favorece la estabilización de la carga negativa del anión pirazolato generado, razón por la que los ligandos con eslabones de 3,5-bis(carbonil)-1H-pirazol (tipo éster) deben desprotonarse más fácilmente que los de 3,5-bis(metilen)-1H-pirazol (tipo éter).

Se ha llevado a cabo un estudio comparativo de los valores de pK_a en los ligandos acíclicos (**7-9**) y cíclicos (**10**), en relación al dietiléster del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**1a**). A partir de este estudio se ha evaluado la influencia que ejercen por una parte dos cadenas de oxaetileno diferentemente sustituidas y por otra una cavidad macrocíclica en la que se sitúa un segundo anillo de 1H-pirazol. Paralelamente se han determinado los valores de pK_a de los anillos de 1H-pirazol presentes en el poliéter corona **23**. Comparando los valores obtenidos con los del tetraéster corona **10** se comprueba el efecto que produce la sustitución de los grupos carbonilo por metileno en las propiedades ácido-base de macrociclos de 26 miembros (figura 116).

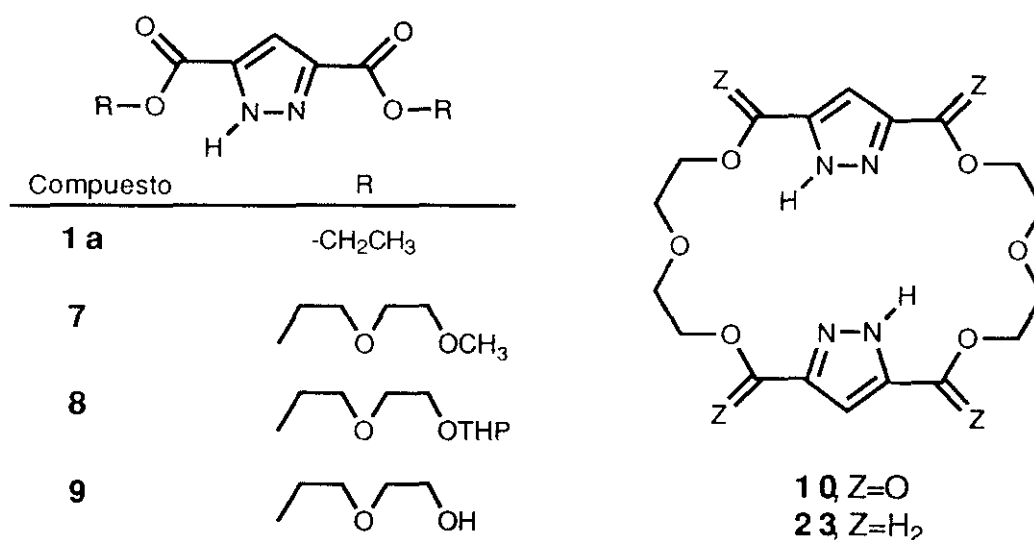


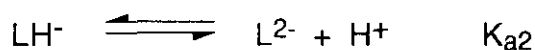
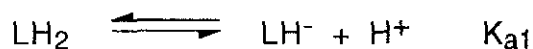
Figura 116

Dado que los compuestos objeto de estudio son derivados de 1H-pirazol portadores de uno o dos anillos protón ionizables, los equilibrios de desprotonación vendrán dados por las siguientes ecuaciones:

a) Ligandos monopróticos (**1a, 7-9, 28**).



b) Ligandos dipróticos (**10, 23**).



En general, para un proceso de tipo a), la constante termodinámica del equilibrio vendrá dada por la expresión:

$$K_a = \frac{\{\text{L}^-\}\{\text{H}^+\}}{\{\text{LH}\}}$$

donde el término { } indica la actividad de las diferentes especies presentes en disolución. Estas magnitudes se denominan constantes termodinámicas de ionización y dependen únicamente de la temperatura a la cual tenga lugar el proceso. Existe otro tipo de constantes, denominadas de concentración (cK_a) que se expresan en términos de concentraciones y coinciden con las anteriores en un hipotético equilibrio establecido a dilución infinita.

$$^cK_a = \frac{[\text{LH}^-][\text{H}^+]}{[\text{LH}_2]}$$

En la práctica, dado que los aparatos medidores de pH ofrecen información acerca de las actividades de los protones presentes en las disoluciones, se estudian las constantes de ionización mixtas (MK_a), en las cuales los ligandos protonado y desprotonado se expresan en concentraciones y los protones en términos de actividad.

$$^M K_a = \frac{[L^-][H^+]}{[LH]}$$

En ligandos dipróticos (tipo b), al existir dos equilibrios de desprotonación, las correspondientes termodinámicas K_{a1} y K_{a2} vendrán dadas por las expresiones 1 y 2:

$$\{A\} = [A] \gamma_{(A)}$$

$$K_{a1} = \frac{\{LH^-\}\{H^+\}}{\{LH_2\}} = \frac{[LH^-]\gamma_{(LH)}\{H^+\}}{[LH_2]} = ^M K_{a1} \cdot \gamma_{(LH)} \quad (1)$$

$$K_{a2} = \frac{\{L^{2-}\}\{H^+\}}{\{LH^-\}} = \frac{[L^{2-}]\gamma_{(L)}\{H^+\}}{[LH^-]\gamma_{(LH)}} = ^M K_{a2} \frac{\gamma_{(L)}}{\gamma_{(LH)}} \quad (2)$$

Estas ecuaciones permiten relacionar las constantes termodinámicas (K_a) con las mixtas obtenidas experimentalmente ($^M K_a$), en función de los coeficientes de actividad de las especies iónicas. Se considera que el coeficiente de actividad de la especie neutra LH_2 es la unidad.

La evaluación de los coeficientes de actividad $\gamma(L^{2-})$ y $\gamma(LH^-)$ en disoluciones de fuerza iónica $\leq 0,1$ se efectúa aplicando la fórmula desarrollada de Debye-Hückel:

$$-\log \gamma_{(i)} = \frac{A \cdot |Z_i|^2 \cdot I^{1/2}}{1 + B \cdot a_i \cdot I^{1/2}} \quad (3)$$

siendo la fuerza iónica $I = 0,5 \cdot \sum c_i Z_i^2$, c_i la concentración de cada uno de los iones expresadas en moles l^{-1} y Z_i la valencia del ión. Por otra parte, A y B son constantes que dependen de la constante dieléctrica del medio y de la temperatura, presentando para disoluciones acuosas y a 25°C valores de $0,5115 \text{ mol}^{-1/2} l^{1/2}$ y $0,3291 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^{-1} \text{ mol}^{1/2} l^{1/2}$, respectivamente. El

parámetro a_i , que se define como la distancia mínima a la cual los iones se acercan entre sí, toma valores comprendidos entre 3 y 6 Å. Admitiendo un valor medio de $a_i=4,5$ Å, a esta temperatura tendremos para iones mono y divalentes las siguientes expresiones:

$$-\log \gamma_{(i)} = \frac{0,512 \cdot I^{1/2}}{1 + 1,5 \cdot I^{1/2}} \quad (4) \quad \text{iones monovalentes}$$

$$-\log \gamma_{(i)} = \frac{1,5345 \cdot I^{1/2}}{1 + 1,5 \cdot I^{1/2}} \quad (5) \quad \text{iones divalentes}$$

Todos los experimentos se llevan a cabo manteniendo una fuerza iónica conocida y aproximadamente constante mediante la adición de un electrolito inerte cuya concentración es mucho mayor que la del compuesto que se está analizando.

Tomando logaritmos en las expresiones (1) y (2) se obtiene:

$$pK_{a1} = {}^M pK_{a1} - \log \gamma_{(LH)} = {}^M pK_{a1} + \frac{0,521 \cdot I^{1/2}}{1 + 1,5 \cdot I^{1/2}} \quad (6)$$

$$pK_{a2} = {}^M pK_{a2} - \log \gamma_{(L)} + \log \gamma_{(LH)} = {}^M pK_{a2} + \frac{1,5345 \cdot I^{1/2}}{1 + 1,5 \cdot I^{1/2}} \quad (7)$$

En el presente trabajo se han utilizado técnicas potenciométricas y espectrofotométricas para la determinación de los pK_a asociados a los equilibrios citados anteriormente. El empleo de una u otra técnica viene determinado por factores como la cantidad de ligando disponible, su solubilidad en agua, y el rango de valores de pK_a .

En concreto, utilizando métodos potenciométricos se han determinado las constantes de los equilibrios de desprotonación del anillo de 1H-pirazol-3,5-disustituído (K_a) en los ligandos monopróticos (acíclicos) **1a**, **7-9** y **28**.

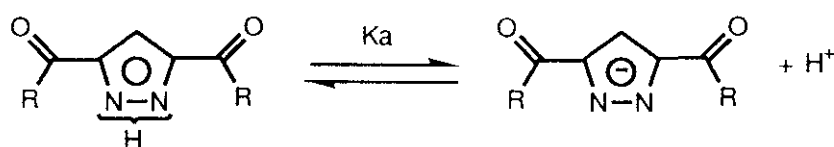
Por otra parte, mediante la utilización de métodos espectrofotométricos se han determinado los valores de pK_{a1} y pK_{a2} en los ligandos dipróticos (cíclicos) **10** y **23**.

5.1.- Métodos potenciométricos.

Los valores de pK_a del anillo de 1H-pirazol en el diéster etílico **1a** y los podandos **7-9** se indican en la tabla 20. Los datos obtenidos se han calculado por medio del programa BEST⁸⁶ que computa la curva de valoración teórica en base a los datos de entrada introducidos en el programa y que caracterizan la valoración, como son el número de equivalentes de ligando, la normalidad del valorante, el volumen inicial de muestra. etc.

Tabla 20

DETERMINACION POTENCIOMETRICA DE LOS VALORES DE pK_a
Desprotonación del anillo de 1H-pirazol-3,5-disustituído
en compuestos acíclicos de tipo éster
(H₂O/CH₃OH v/v 9:1, t=25,0±0,2°C)



Compuesto	R	pK_a
1 a	-OCH ₂ CH ₃	9,33±0,01
7	-(OCH ₂ CH ₂) ₂ OCH ₃	9,09±0,01
8	-(OCH ₂ CH ₂) ₂ OTHP	9,04±0,02
9	-(OCH ₂ CH ₂) ₂ OH	8,81±0,01

Tomando como referencia el pK_a del dietiléster del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**1a**, $pK_a=9,33$), puede observarse que la prolongación de las cadenas flexibles con dos oxígenos de tipo éter en **7** y **8**, rebaja los valores de pK_a del ciclo de pirazol en 0,24 y 0,29 unidades, respectivamente.

Este efecto ha sido observado en macrociclos protón ionizables y ha sido atribuido a interacciones mediante puentes de hidrógeno, ya sea directamente con los oxígenos de las cadenas de poliéter o indirectamente a través de moléculas de agua atrapadas entre ellas⁸⁷ (figura 117).

Este efecto es máximo en el dihidroxiderivado **9** ($\Delta pK_a=0,52$), en el que uno de los grupos OH puede favorecer la formación de un puente de hidrógeno adicional.

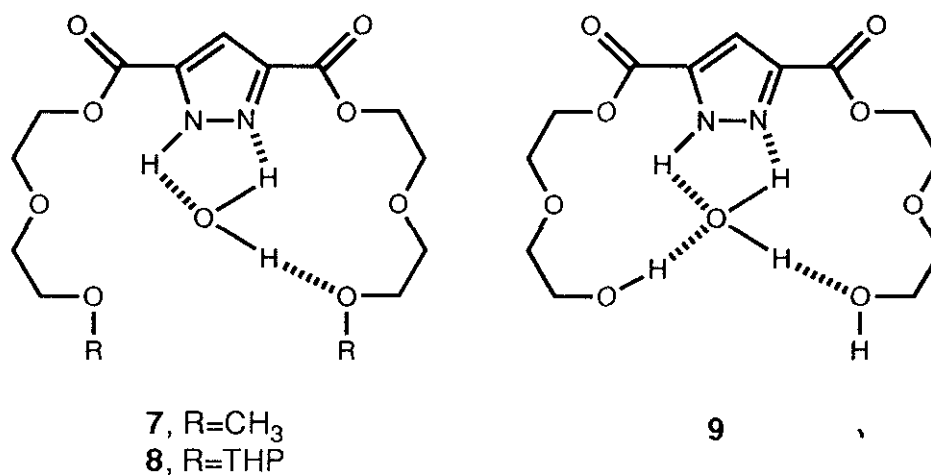


Figura 117

Por otra parte, a partir del ligando de pirazol y piridina **28**, utilizando un método similar se han determinado tres valores de pK_a :

$$pK_{a1}=2,60\pm0,01$$

$$pK_{a2}=3,50\pm0,01$$

$$pK_{a3}=8,81\pm0,01$$

Dado que la piridina es mucho más básica que el pirazol y teniendo en cuenta que en ligando **28** éste se encuentra fuertemente desactivado por los grupos carbonilo situados en las posiciones 3 y 5, es razonable pensar que los dos primeros valores correspondan a la desprotonación sucesiva de los dos nitrógenos sp^2 de los ciclos de piridina y que el tercero corresponda a la pérdida del protón N(1)H en el anillo de pirazol, según se indica en la figura 118.

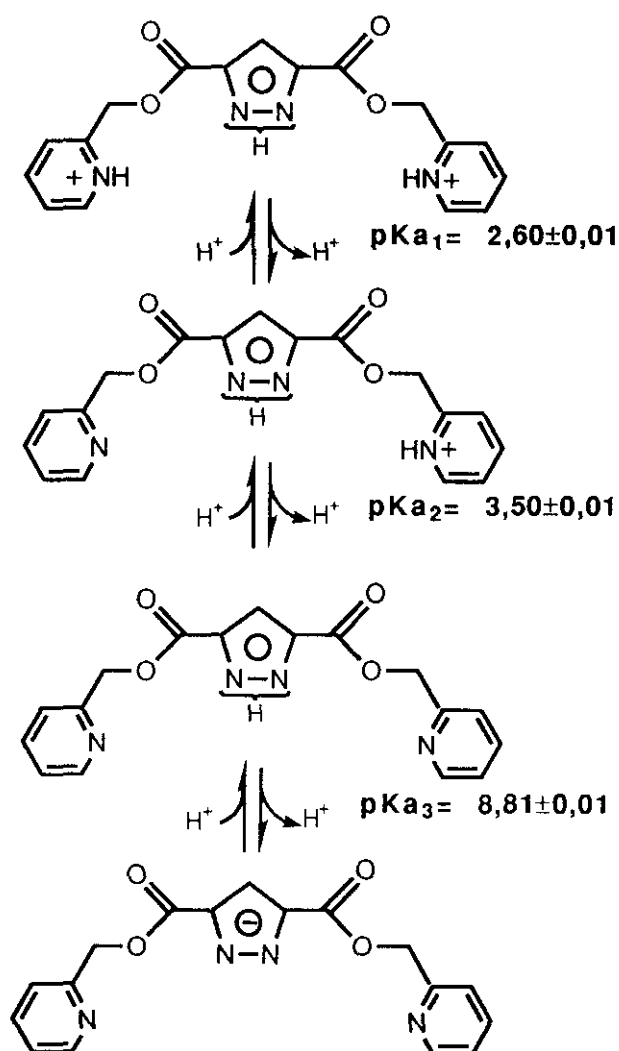


Figura 118

Comparando los valores de pK_a de los nitrógenos piridínicos presentes en **28** con el correspondiente a la 2-metoximetilpiridina ($pK_a=4,40$)⁸⁷, se comprueba que la presencia del anillo de 1H-pirazol en una pseudocavidad macrocíclica disminuye la basicidad e induce un comportamiento diferente en los anillos de piridina ($pK_{a1}=2,60$ y $pK_{a2}=3,50$). Por otra parte, al igual que en los podandos **7-9**, el valor del pK_a de desprotonación del anillo de pirazol ($pK_{a3}=8,81$) es notablemente inferior al encontrado en el diéster **1a**, tomado como referencia ($\Delta pK_a=0,52$).

5.2.- Métodos espectrofotométricos.

La determinación de constantes de ionización empleando la espectrofotometría ultravioleta ó visible es un método alternativo a la potenciometría, siendo especialmente útil cuando la sustancia que se desea analizar no es suficientemente soluble en el medio acuoso o cuando sus valores de pK_a no están en un rango comprendido entre 2 y 12. El método está basado en la determinación de la relación existente entre las especies molecular e ionizadas en una serie de disoluciones en las cuales la concentración de ligando es constante y el pH creciente.

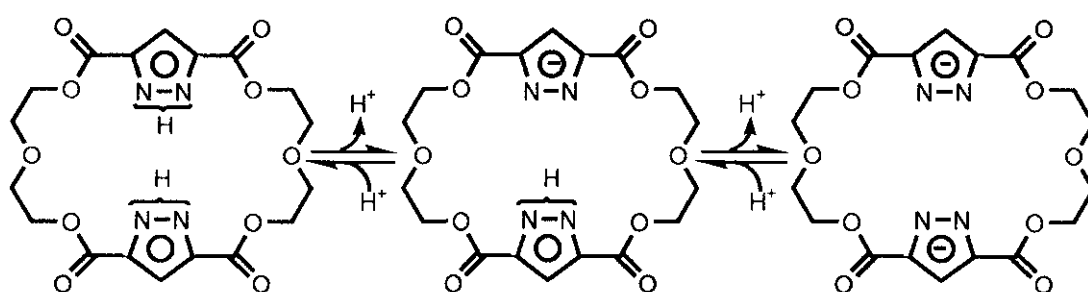
En este trabajo se ha utilizado este procedimiento para determinar los valores de pK_a correspondientes a la desprotonación de los anillos de pirazol presentes en el tetraéster corona **10** y en el poliéter corona de tamaño análogo **23**.

Mediante este método espectroscópico, utilizando un aparato medidor del pH de las disoluciones amortiguadoras se obtendrán valores de las constantes de ionización mixtas. Para obtener valores termodinámicos es necesario hacer una corrección en base a la fuerza iónica de las disoluciones analizadas. El cálculo de estas constantes termodinámicas fue llevado a cabo por medio del programa SPECCK⁸⁸.

a) BIS(3,5-DICETOPIRAZOLO)-28-CORONA-10 (**10**).

En el caso del macrociclo dímero de 1H-pirazol de tipo éster **10** se registraron una serie de espectros UV en un intervalo de longitudes de onda situado entre 200 y 300 nm. Se eligió una λ analítica de 217 nm, obteniéndose unos valores para los coeficientes de absorción molar correspondientes a las formas molecular (LH_2) y desprotonada (L^{2-}) de 19700 y 43200 mol⁻¹ l cm⁻¹, respectivamente.

La representación de la absorbancia (A) frente al pH a dicha longitud de onda muestra una curva sigmoide que se extiende a lo largo de aproximadamente 5 unidades de pH. Por medio del programa SPECCK⁸⁸, anteriormente citado se calcularon los valores termodinámicos de pK_a correspondientes a los sucesivos procesos de ionización de los dos anillos de pirazol (figura 119):



$$pK_{a1} = 9,0 \pm 0,2$$

$$pK_{a2} = 10,86 \pm 0,15$$

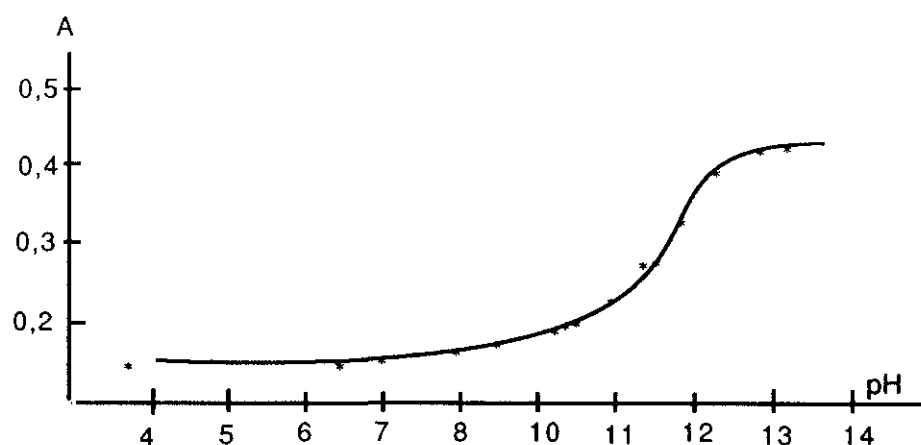


Figura 119

b) BIS(3,5-DIMETILENPIRAZOLO)28-CORONA-10 (**23**).

Los estudios llevados a cabo sobre el poliéter corona **23** confirmaron que los valores de pK_a son sensiblemente más elevados que los obtenidos en su homólogo de tipo éster **10**. Por esta razón aunque el macrociclo **23** ha sido analizado de manera similar al anterior, se han sustituido las disoluciones amortiguadoras de pH comprendidas entre 9 y 12 por disoluciones de hidróxido potásico de concentración creciente comprendidas entre $10^{-3}M$ a $8M$.

Se registraron espectros comprendidos entre $\lambda=200$ y $\lambda=250$ nm, no observándose la presencia de puntos isobésticos bien definidos. Este hecho parece indicar la existencia de "efectos del medio" debidos a las altas concentraciones de álcali presentes en las disoluciones analizadas y se caracterizan precisamente por las dificultades en la determinación de este tipo de puntos. Con el fin de minimizar dichos efectos se llevó a cabo una corrección, basada en el método descrito por Simonds^{89,90} y como consecuencia se detectaron dos posibles puntos isobésticos.

Este resultado fue confirmado posteriormente mediante el análisis de los valores de las absorbancias ya corregidas en función de las diferentes concentraciones de KOH mediante el programa TRIANG⁹¹, que permite dilucidar el número de especies que existen en disolución. Estos análisis confirmaron la existencia de tres especies diferentes, correspondientes a los macrociclos diprotonado (LH_2), monoprotonado (LH^-) y completamente desprotonado (L^{2-}), como resultado de los dos equilibrios de desprotonación de los anillos de pirazol presentes en **23**.

Para el cálculo de los valores de pK_a correspondientes a las dos constantes de ionización mixtas se ha seguido el método descrito por Bryson y Mathews⁹², eligiendo una λ analítica de 232 nm para la cual la especie molecular LH_2 tiene una absorbancia similar a la especie totalmente desprotonada L^{2-} , mientras que la especie monoprotonada LH^- muestra una absorbancia mayor.

En la representación de la absorbancia (A) frente al pH para la λ analítica elegida (fig 120), se ha utilizado en abscisas la escala clásica de pH

hasta un valor de $\text{pH}=13$ y para concentraciones mayores de álcali se ha sustituido este concepto por el de funciones ácidas H .⁹³ Se obtiene una curva que presenta un máximo y se extiende a lo largo de aproximadamente 5 unidades de la escala mixta pH/H .

Los coeficientes de absorción molar para las especies molecular LH_2 y completamente desprotonada L^{2-} son, respectivamente 2420 y $2450 \text{ mol}^{-1} \text{ l cm}^{-1}$.

Por medio del programa SPECCK⁸⁸ se ha calculado el coeficiente de absorción molar de la especie LH^- , obteniéndose un valor de $3250 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$. Los correspondientes valores de pK_a mixtos de desprotonación de los anillos de pirazol son los indicados en la figura 120.

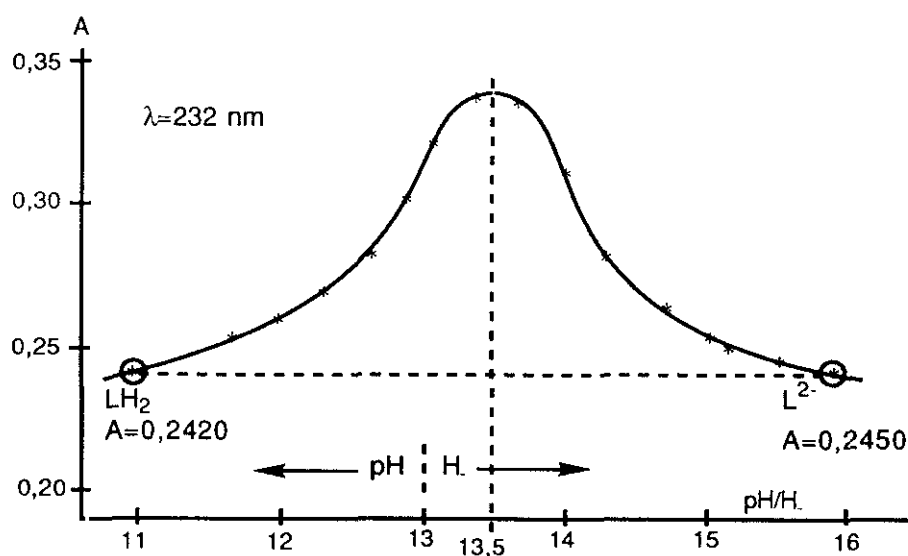
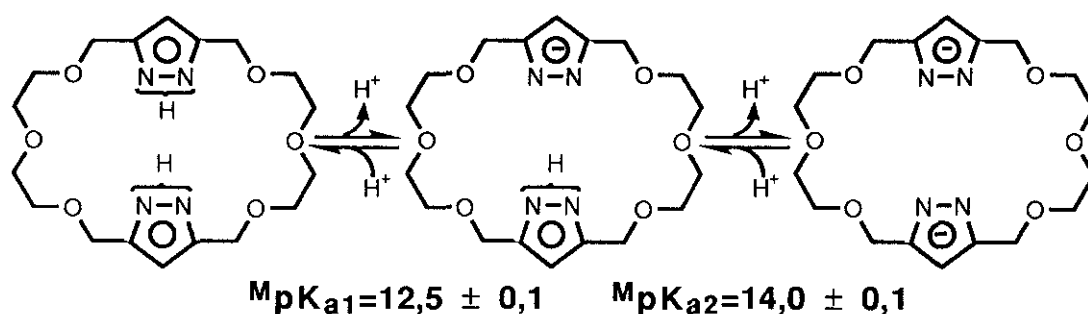


Figura 120

Es importante señalar que el valor de $M_{pK_{a2}}$ obtenido lleva asociado además un error por defecto debido al solapamiento que presentan los dos procesos de desprotonación, que no ha permitido la utilización de la escala de funciones ácidas H_2^- . Esta escala está indicada en los procesos que involucran especies portadoras de dos cargas negativas (L^{2-})⁹³.

6.- ESTUDIO DE LA COMPLEJACION CON CINC Y COBRE.

6.1.- Capacidad complejante del pirazol.

6.1.1.- CONCEPTOS GENERALES.

El anillo de pirazol es un excelente ligando capaz de ofrecer un amplio abanico de posibilidades desde el punto de vista de la complejación con metales.

Bonati⁹⁴ y Trofimenko^{95,96} han clasificado los complejos de pirazol dentro de dos grupos fundamentales: en el primero de ellos se incluyen aquellos complejos formados a partir del anillo de pirazol neutro (Pz), en los cuales se comporta como un ligando monodentado (LVI) ya que el nitrógeno sp^2 actúa formando complejos de coordinación a través del par electrónico situado en el N(2) de tipo piridínico; en el segundo se incluyen los complejos en los cuales el anión pirazolato (Pz^-) puede actuar como ligando exobidentado (LVII) (figura 121).

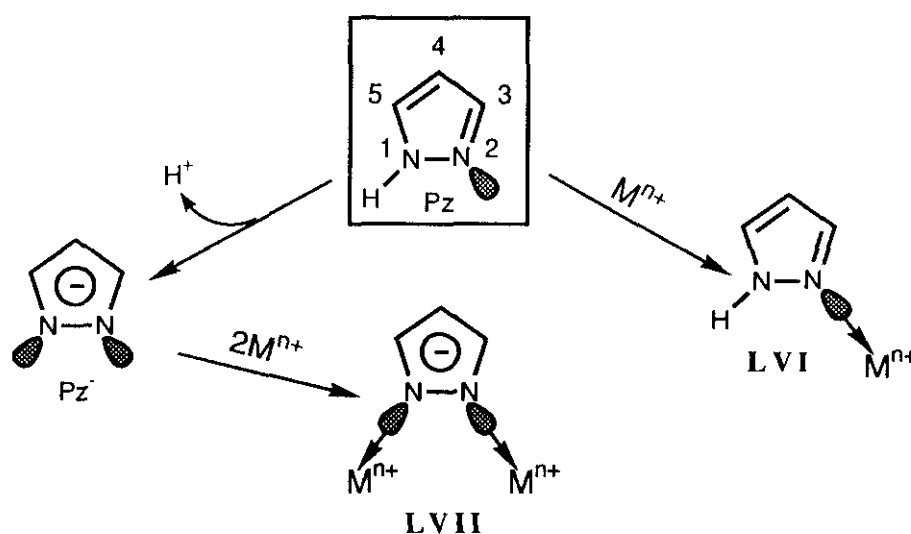


Figura 121

Cuando el pirazol neutro actúa como ligando monodentado, el número de coordinación y la geometría de estos complejos depende de varios factores⁹⁶.

a) CAPACIDAD COORDINANTE DEL CONTRAION.

La naturaleza del contraión influye notablemente en el número de pirazoles que pueden situarse alrededor del átomo metálico, alcanzándose la coordinación máxima ($n=6$) en el caso de aniones poco coordinativos como NO_3^- , BF_4^- ó ClO_4^- .

b) SUSTITUCION EN EL ANILLO DE PIRAZOL.

La presencia de sustituyentes en el anillo de 1H-pirazol afecta no sólo al número de ligandos coordinados al metal sino también a la posición relativa ocupada por éste.

Así, por ejemplo, cuando el ligando es un derivado de 1H-pirazol en el cual son indistinguibles las posiciones 3 y 5 debido al equilibrio prototrópico entre las posiciones N(1) y N(2) existen dos centros de complejación equivalentes. Por el contrario, cuando el pirazol está asimétricamente sustituido, la complejación tiene lugar preferentemente a través del nitrógeno que ofrece menos impedimento estérico a la entrada del metal^{94,96}. Un ejemplo típico es el complejo $\text{Mn}[\text{3(5)-metilpirazol}]_4\text{Br}_2$, en el cual el ión manganeso(II) se une a los cuatro pirazoles por el nitrógeno más alejado de la posición ocupada por el grupo metilo⁹⁷.

En derivados de pirazol N-sustituídos, el número de coordinación y la geometría de los complejos de pirazol queda condicionada al impedimento estérico que ejercen los sustituyentes. Así, en el complejo $[\text{Cu}^+(\text{1-fenil-3,5-dimetilpirazol})_2\text{Br}]$ el átomo metálico se sitúa en un entorno trigonal plano coordinado únicamente con dos anillos de pirazol y un ión bromuro⁹⁸(figura 122).

Cuando en medio básico, el pirazol pierde el protón unido a la posición N(1), da lugar al anión pirazolato.

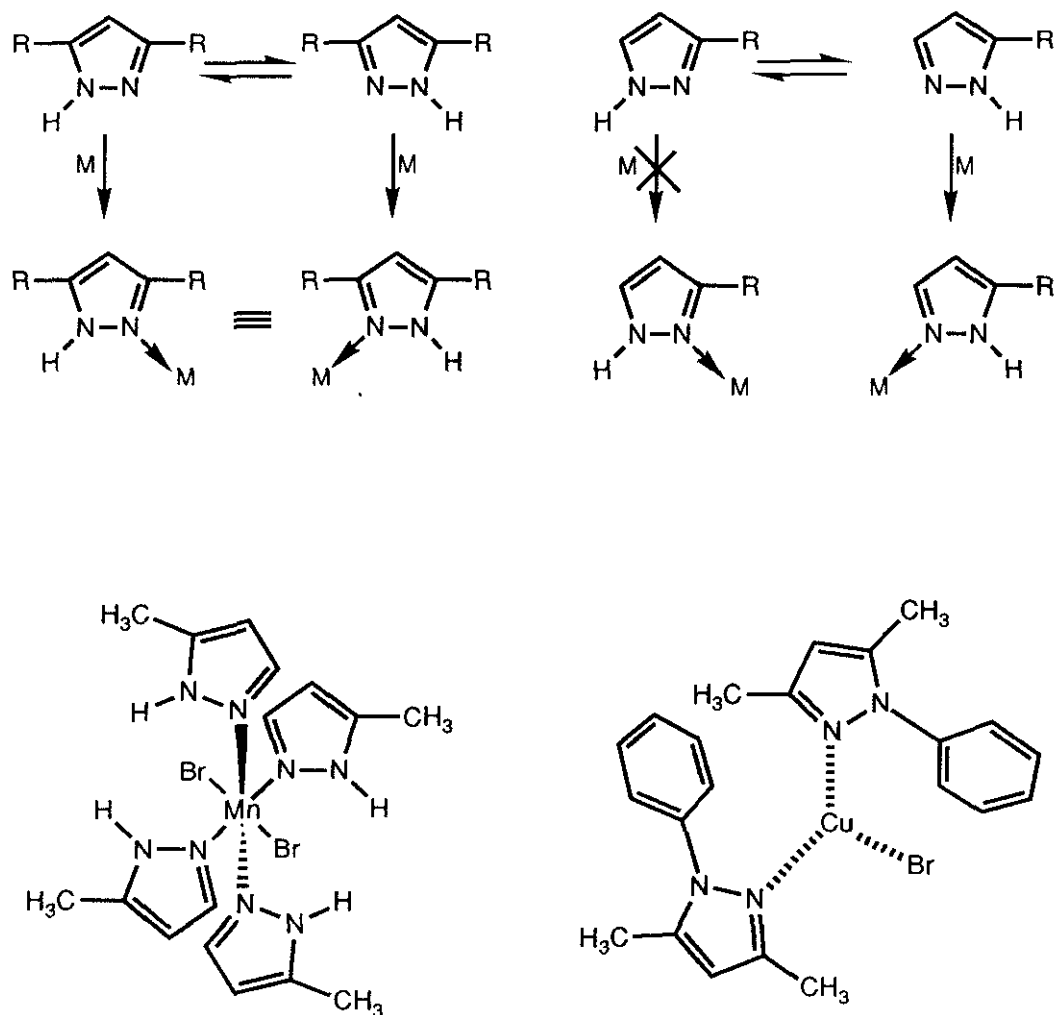


Figura 122

Dicho anión tiene una geometría C_{2v} que le permite actuar como ligando puente exobidentado (1,2-dihaptopirazolato), capaz de complejar dos iones metálicos iguales o diferentes.

Es importante señalar que cuando el anión pirazolato se compleja con iones metálicos libres (solvatados), los complejos que se forman son de tipo polimérico (a ó b), mientras que si existen grupos ligantes apropiados unidos

al metal, éste puede quedar atrapado formando metalociclos de tipo monómero (c) formados por dos unidades de pirazol y dos iones metálicos. Dos buenos ejemplos de este tipo de estructuras son los complejos binucleares de Ga⁹⁹ y Ni¹⁰⁰ representados en la figura 123.

La gran mayoría de los estudios realizados hasta ahora se han centrado en la determinación estructural en estado sólido de complejos de diferentes metales (Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Mo, Rh, Pd, Ag, Pt, U) y pirazoles sustituidos ó no en su posición N(1), mediante difracción de rayos X⁹⁹. Por el contrario existen muy pocos estudios sobre las características de estos complejos en disolución.

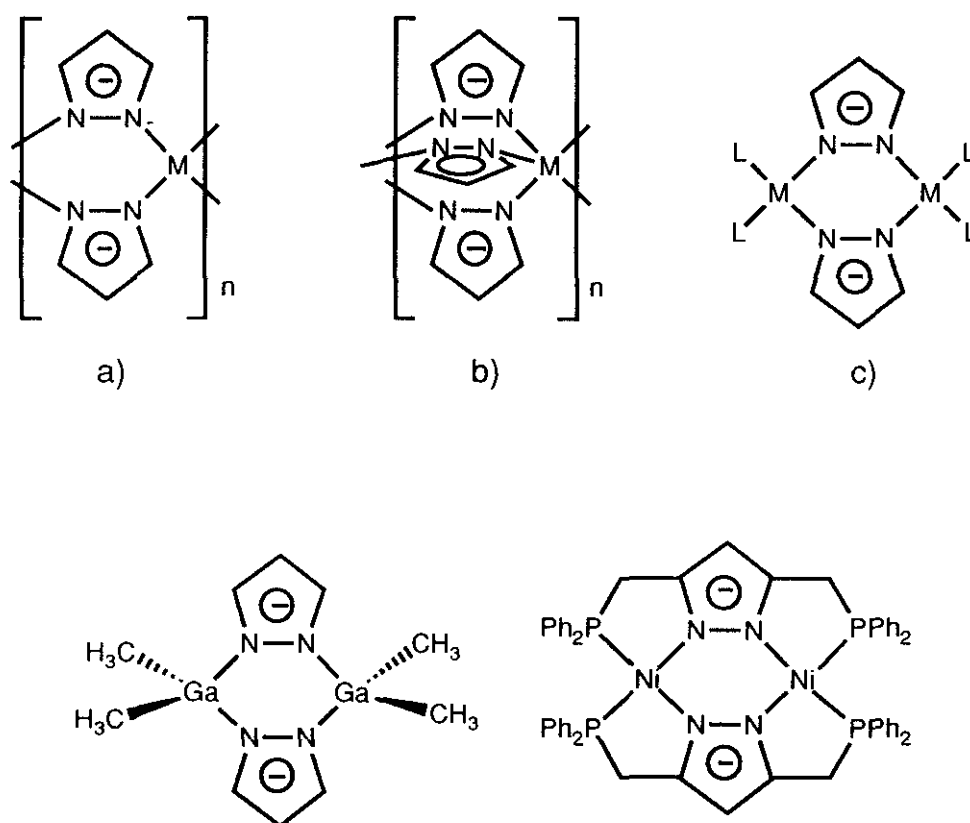


Figura 123

6.1.2.- OBJETIVOS CONCRETOS.

En este trabajo se ha comprobado la capacidad de los ligandos cíclicos de 1H-pirazol **10**(LH₂) y **23**(L'H₂) y del acíclico de 1H-pirazol y piridina **28**(L''H) para formar complejos mononucleares en medio neutro y complejos binucleares en medio básico, mediante técnicas de ¹³C-RMN (figura 124).

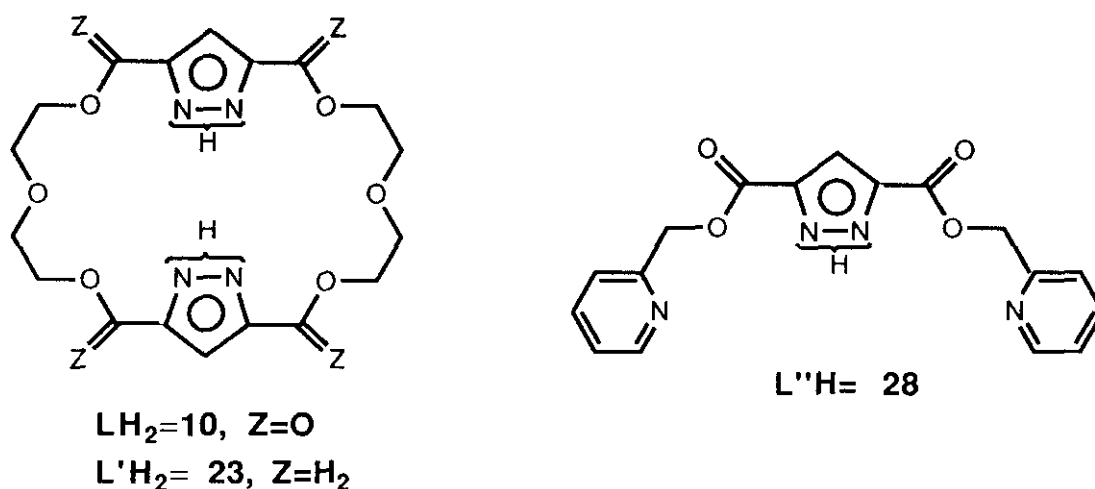


Figura 124

Dado que el ión Cu^{2+} es paramagnético y no permite el registro de los espectros de RMN de sus complejos se ha empleado como modelo el ion Zn^{2+} , de carácter diamagnético. El proceso de complejación se ha estudiado en base a las variaciones de δ que experimentan los carbonos del anillo de pirazol y de la cavidad macrocíclica en presencia del metal. La segunda parte de este estudio se ha encaminado a la formación y aislamiento de complejos binucleares de Cu^+ y Cu^{2+} en estado sólido. Estos complejos podrían aportar

una valiosa información si se logra el análisis de sus formas cristalinas mediante difracción de rayos X.

6.2.-Formación de complejos mononucleares con ligandos cíclicos.

Se ha estudiado la formación de complejos mononucleares de Zn^{2+} en medio neutro a partir de los ligandos cíclicos de 1H-pirazol 3,5-disustituído **10** y **23**. En el tetraéster corona **10**, si bien el carácter electrodonador de los nitrógenos sp^2 de los ciclos de pirazol está disminuído por el efecto desactivante de los grupos carbonilos vecinos, la rigidez que imponen los grupos éster permiten evaluar mejor la contribución del efecto de la cavidad macrocíclica en la complejación.

Los espectros de ^{13}C -RMN del tetraéster corona **10** registrado en presencia de ZnCl_2 en relación molar 1:1 y 1:2 indican claramente la formación de un complejo mononuclear $[\text{Zn}(\text{LH}_2)]^{2+}$.

Cuando se comparan los desplazamientos químicos de los carbonos del ligando **10** libre con los de su complejo mononuclear de Zn^{2+} (tabla 21) se observa que las parejas de carbonos C(3), C(5) y $\text{CO-C}(3)$, $\text{CO-C}(5)$, que en el ligando libre son equivalentes, en el complejo son claramente diferentes, lo que refleja el carácter asimétrico de la estructura (figura 125)

En concreto, las señales de los carbonos C(3) y C(5), que en el ligando libre aparecen bajo un multiplete ensanchado debido al equilibrio tautomérico existente en el anillo de 1H-pirazol, en el complejo mononuclear aparecen como singletes finos con una diferencia de desplazamiento químico de ≈ 9 ppm. Esto confirma que los nitrógenos sp^2 de ambos pirazoles intervienen simultáneamente en la coordinación del metal, haciendo imposible el intercambio protónico entre las posiciones N(1) y N(2).

Por otra parte, la intervención de estos átomos de nitrógeno como centros electrodonadores se manifiesta también en los carbonilos $\text{CO-C}(3)$ y $\text{CO-C}(5)$ ya que mientras en el ligando libre aparecen juntos bajo un singlete situado a $\delta=159,6$ ppm, en el correspondiente complejo muestran una

diferencia de desplazamiento químico de ≈ 3 ppm. Asimismo se observan señales diferentes para los carbonos C(α), C(β) (próximos al centro de complejación) en relación a los C(α'), C(β') (próximos a los nitrógenos NH).

En contraste con el comportamiento anterior, cuando se adiciona 1 equivalente de cloruro de cinc a una solución de DMSO- d_6 del poliéter corona **23** en medio neutro, se aprecian pequeñas diferencias de desplazamiento químicos de los carbonos C(3) ($\Delta\delta=0,2$ ppm), C(4) ($\Delta\delta=0,1$ ppm) y C(5) ($\Delta\delta=0,7$ ppm), no observándose ninguna variación en las señales de los carbonos que forman la cavidad macrocíclica, en relación al ligando libre.

Estos resultados parecen indicar que a diferencia del tetraéster **10** descrito anteriormente, el poliéter **23** no forma un complejo estable en medio neutro, ya que de ser así, la formación de enlaces $Zn \cdots N(2)$ debería producir una variación del desplazamiento químico en el carbono C(3) mucho mayor que la observada (0,2 ppm). Sin embargo sí podrían existir interacciones $N(1)H \cdots ClZn$ que explicarían el desapantallamiento de 0,7 ppm que se observa en la señal del carbono C(5). El hecho de que no se afecten los carbonos que forman las cadenas flexibles sugiere que esta interacción debería tener lugar fuera de la cavidad macrocíclica.

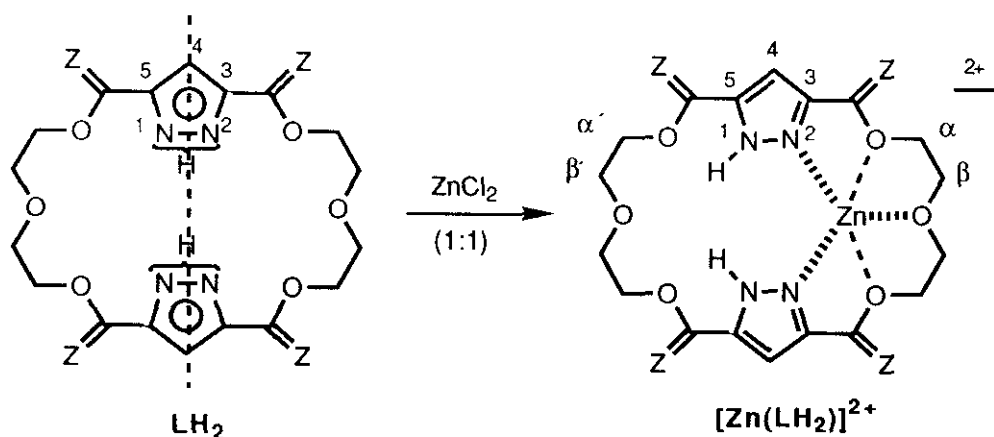
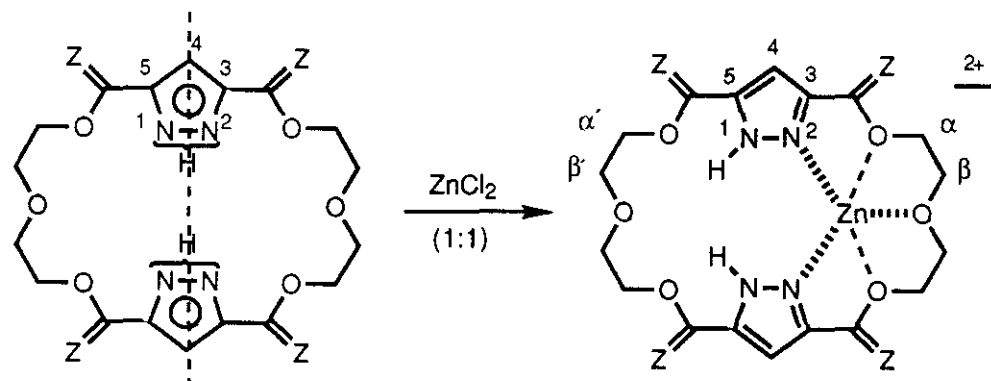


Figura 125

Tabla 21
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE ^{13}C -RMN (ppm, DMSO- d_6)
DE LOS CORONAS **10** Y **23** EN PRESENCIA DE 1 EQUIVALENTE DE ZnCl_2



Ensayo	Z	Pirazol			Cadenas laterales					
		C(3)	C(4)	C(5)	C(3)Z	C(5)Z	C(α)	C(α')	C(β)	C(β')
$\text{LH}_2 \equiv \text{10}$	O	138,4*	110,6	138,4*	159,6		63,3		67,8	
$\text{LH}_2 + \text{ZnCl}_2 \equiv [\text{Zn}(\text{LH}_2)]^{2+}$	O	143,4	110,6	134,3	161,0	158,2	63,8 63,6	63,1 62,7	67,9	67,7
$\Delta\delta = \delta(\text{10} + \text{Zn}^{2+}) - \delta(\text{10})$		+5,0	0,0	-4,1	+1,4	-1,4	+0,5 +0,3	-0,2 -0,6	+0,1	-0,1
$\text{L}'\text{H}_2 \equiv \text{23}$	H_2	148,9*	104,2	139,9*	65,9*	62,9*	68,9		69,8	
$\text{L}'\text{H}_2 + \text{ZnCl}_2$	H_2	149,1*	104,3	140,6*	65,9*	62,9*	68,9		69,8	
$\Delta\delta = \delta(\text{23} + \text{Zn}^{2+}) - \delta(\text{23})$		+0,2	+0,1	+0,7	0,0	0,0	0,0		0,0	

* Señal ancha.

6.3.- Formación de complejos binucleares con ligandos cíclicos.

El estudio de la formación de complejos binucleares de Zn(II) a partir de los receptores macrocíclicos de 1H-pirazol 3,5-disustituído **10(LH₂)** y **23(L'H₂)** se ha llevado a cabo en dos etapas:

- a) formación de los correspondientes aniones pirazolato
- b) formación de complejos binucleares de cinc y cobre.

6.3.1.- DESPROTONACION DEL ANILLO DE PIRAZOL

6.3.1.1.- POR ADICION DE HIDROXIDO SODICO.

Cuando se registran los espectros de ¹³C-RMN de los macrociclos **10** y **23** obtenidos después de adicionar la cantidad estequiométrica de hidróxido sódico necesaria para la formación de los aniones pirazolato (tabla 22), se observan cambios en las señales anchas afectadas por el proceso de intercambio protónico en los ligandos de partida, transformándose en señales finas y sin desdoblamientos que indican claramente la formación de especies simétricas. Los ensayos se han llevado a cabo a 25°C en una mezcla DMSO-d₆/D₂O en proporción volumétrica 9:1.

Así, por ejemplo, cuando el espectro de ¹³C-RMN del macrociclo **10(LH₂)** se registra en presencia de hidróxido sódico en proporción molar LH₂:NaOH=1:2 las señales de los carbonos C(3) y C(5) que en el ligando libre aparecían como un multiplete ancho a 138,4 ppm, en la sal disódica [L]²⁻·2Na⁺ la señal de estos mismos carbonos está apreciablemente desapantallada a δ=142,7 ppm, apareciendo bajo un singlete fino.

De manera similar, cuando el espectro del poliéter corona **23(L'H₂)** se registra en presencia de NaOH en proporción molar L'H₂:NaOH=1:2, las señales correspondientes a los carbonos C(3) y C(5), que en el ligando libre aparecen como multipletes anchos a δ=148,9 y 139,9 ppm, respectivamente, en la sal [L']²⁻·2Na⁺ aparecen juntos bajo un singlete fino a δ=145,9 ppm. De forma similar, los metilenos contiguos H₂C-C(3) y H₂C-C(5), que en **23**

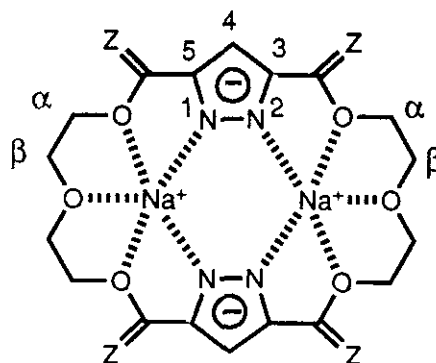
aparecen como dos multipletes anchos a $\delta=65,9$ y $62,9$ ppm, respectivamente, en la sal colapsan a un singlete fino situado a $65,7$ ppm.

Por otra parte, en ambos ligandos, la formación de las correspondientes sales produce un desapantallamiento apreciable de los carbonos $C(\alpha)$ y $C(\beta)$ que confirman la participación de los oxígenos contiguos en la complejación de los iones sodio. Parece, por tanto razonable pensar que dichas sales corresponden en realidad a un complejo de inclusión de carácter neutro en el cual cada uno de los dos cationes se aloja en una subcavidad de tipo N_2O_3 (5 centros electrodonadores) óptima para complejar iones Na^+ . Además es muy interesante comprobar que la participación de los oxígenos de la cadena en la complejación de los iones sodio es mayor en la sal $[L]^2 \cdot 2Na^+$ formada a partir del tetraéster corona **10**, ya que los desapantallamientos que experimentan sus carbonos $C(\alpha)$ ($\Delta\delta=0,5$ ppm) y $C(\beta)$ ($\Delta\delta=1,3$ ppm) son apreciablemente superiores a los observados en la sal $[L']^2 \cdot 2Na^+$, formada por el poliéter corona **23**, para los mismos carbonos ($\Delta\delta=0,3$ ppm y $\Delta\delta=0,4$ ppm, respectivamente).

Este hecho se debe sin duda a que la cavidad macrocíclica del corona **10** es considerablemente más rígida que la del poliéter corona análogo **23**, cuyos grupos metileno $H_2C-C(3)$ y $H_2C-C(5)$ le confieren un carácter más flexible.

Es también interesante señalar que cuando se forma la sal disódica del tetraéster corona **10**, al cabo de 48h comienza a precipitar de la disolución de $DMSO-d_6/H_2O$ (v/v 9:1) un sólido microcristalino de $P_f > 300^\circ C$ cuyo análisis elemental es acorde con la fórmula empírica $C_{18}H_{18}N_4O_{10} \cdot 2Na^+ \cdot 2H_2O$. En su espectro infrarrojo, registrado en pastilla de KBr no aparece la banda fina correspondiente a la tensión NH en el anillo de pirazol, que en el ligando de partida aparecía a 3250 cm^{-1} . Sin embargo, se observan dos bandas a 3500 y 3600 cm^{-1} atribuibles a las moléculas de agua de cristalización así como una banda de tensión $C=O$ situada a 1700 cm^{-1} , que se diferencia claramente de la encontrada en el caso del ligando libre a 1725 cm^{-1} .

Tabla 22
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^{13}C -RMN (50MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O v/v 9:1)
DE LAS SALES DISODICAS DE LOS CORONAS **10** y **23**



Compuesto	Base(L:B)	Z	Pirazol			Cavidad macrocíclica			
			C(3)	C(4)	C(5)	C(3)Z	C(5)Z	C(α)	C(β)
10 \equiv LH ₂	---	O	138,4*	110,6	138,4*	159,6	159,6	63,3	67,8
[L] ²⁻	NaOH(1:2)	O	142,7	112,2	142,7	163,6	163,6	63,8	69,1
$\Delta\delta=\delta(\text{L}^{2-})-\delta(\text{LH}_2)$			+4,3	+1,6	+4,3	+4,0	+4,0	+0,5	+1,3
23 \equiv L'H ₂	---	H ₂	148,9*	104,2	139,9*	65,9*	62,9*	68,9	69,8
[L'] ²⁻	NaOH(1:2)	H ₂	145,9	103,8	145,9	65,7	65,7	69,2	70,2
$\Delta\delta=\delta(\text{L}'^{2-})-\delta(\text{L}'\text{H}_2)$			-3,0	-0,4	+6,0	-0,2	+2,8	+0,3	+0,4

* Señal ancha

También se ha comprobado mediante ^{13}C -RMN que cuando en la formación de la sal disódica del corona **10** se emplea una cantidad de NaOH superior a la estequiométrica, tiene lugar la hidrólisis de los grupos éster, apareciendo en la correspondiente sal sódica del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico los carbonos CO-C(3) y CO-C(5) bajo un singlete a $\delta=169,7$ ppm, considerablemente desapantallado (7,3 ppm) en relación al ligando cíclico. De forma análoga, los C(3) y C(5) correspondientes a la sal resultante de la hidrólisis ($\delta=147,4$ ppm), aparecen 3,4 ppm a campo más bajo que en $[\text{L}]^2\text{-2Na}^+$, mientras que el C(4) experimenta un apantallamiento de 2,1 ppm ($\delta=109,8$ ppm) en relación al bispirazolato cíclico $[\text{L}]^2\text{-2Na}^+$.

6.3.1.2.- POR ADICION DE BASES ORGANICAS.

El riesgo de reacciones secundarias de hidrólisis en la formación de la sal de pirazolato del tetraéster corona **10**, nos ha llevado a ensayar un método alternativo de desprotonación del anillo de 1H-pirazol, empleando bases orgánicas en solución de DMSO- d_6 .

Dado que los valores de pK_a del ligando **10** son relativamente bajos ($\text{pK}_{a1}=9,00$ y $\text{pK}_{a2}=10,86$), es previsible que el tratamiento con aminas básicas tales como la trietilamina ($\text{pK}_a= 11,01$) o la butilamina ($\text{pK}_a= 10,77$) permita la obtención de las correspondientes sales de dipirazolato de amonio $[\text{L}]^2\text{-2Et}_3\text{NH}^+$ y $[\text{L}]^2\text{-2Bu}^n\text{NH}^+_3$, respectivamente.

Cuando el espectro de ^{13}C -RMN del tetraéster corona **10** se registra en DMSO- d_6 y en presencia de 2 equivalentes de Et_3N , las variaciones de desplazamiento químico inducidas son muy pequeñas e indican que los ciclos de pirazol no se desprotonan (tabla 23). Sin embargo, la aparición de señales finas para los carbonos afectados por el equilibrio tautomérico parece indicar que la trietilamina interacciona de forma simétrica con el ligando. Así, por ejemplo, la señal de los carbonos C(3) y C(5) cambia de multiplete ancho a singlete y se desapantalla 0,5 ppm en relación al ligando de partida. Además se observan pequeñas variaciones de desplazamiento químico de +0,1 en los grupos carbonilo CO-C(3) y CO-C(5) y de -0,1 ppm en los metilenos $\text{H}_2\text{C}(\alpha)$.

Tabla 23

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^{13}C -RMN (50MHz, DMSO- d_6)
DEL CORONA **10** EN PRESENCIA DE BASES ORGANICAS

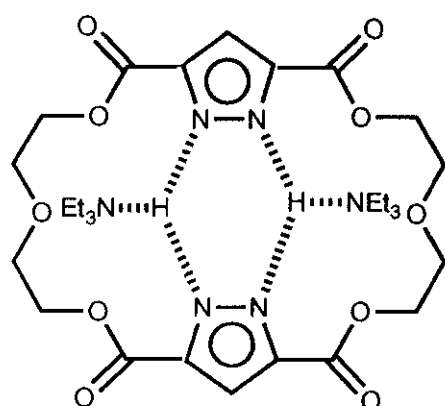
Compuesto	Base(L:B)	Pirazol			Cavidad macrocíclica			
		C(3)	C(4)	C(5)	CO-C(3)	CO-C(5)	C(α)	C(β)
1) 10 \equiv LH₂	---	138,4 ^a	110,6	138,4 ^a	159,6	159,6	63,3	67,8
2) 10 \equiv LH₂	Et ₃ N(1:2)	138,9 ^b	110,6	138,9 ^b	159,7	159,7	63,2	67,8
3) 10 \equiv LH₂	nBu-NH ₂ (1:2)	142,3 ^b	111,1	142,3 ^b	162,1	162,1	61,7	68,6
$\Delta\delta(1-2)=\delta(2)-\delta(1)$		+0,5	0,0	+0,5	+0,1	+0,1	-0,1	0,0
$\Delta\delta(1-3)=\delta(3)-\delta(1)$		+3,9	+0,5	+3,9	+2,5	+2,5	-1,6	+0,8

a) señal ancha.

b) singlete fino.

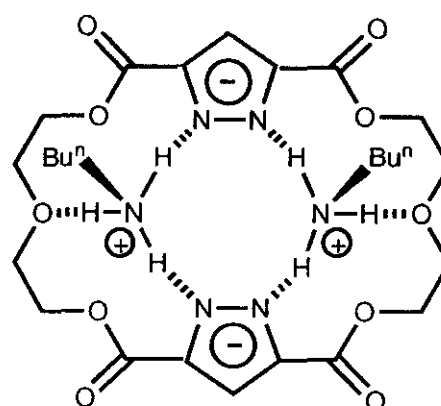
En conjunto, estas variaciones parecen indicar que el equilibrio prototrópico desaparece por complejación. El hecho de que los carbonos C(3) y C(5) sigan siendo equivalentes entre sí podría explicarse si se forma un complejo $[LH_2]2Et_3N$ (figura 126a) en el cual los dos hidrógenos N(1)H interaccionan simultáneamente con la amina terciaria y con el nitrógeno sp^2 del anillo aromático vecino de forma equidistante.

Por el contrario, cuando el espectro de ^{13}C -RMN del corona **10** se registra en presencia de 2 equivalentes de n-butilamina se producen importantes diferencias de desplazamiento químico, de orden similar a las obtenidas en la formación del dipirazolato de sodio $[L]^2-2Na^+$ (ver tabla 22). Estos resultados parecen confirmar que la n-butilamina es capaz de desprotonar el ciclo de pirazol y formar la correspondiente sal de n-butilamonio (figura 126b). En ésta, cada uno de los cationes amonio puede interaccionar simétricamente a través de puentes de hidrógeno con 2 nitrógenos de sp^2 de pirazol y un oxígeno de tipo éter.



$[LH_2]2Et_3N$

a)



$[L]^2-2(n-BuNH_3^+)$

b)

Figura 126

6.3.2.- FORMACION DE COMPLEJOS BINUCLEARES DE CINC(II).

El estudio de formación de complejos dinucleares de Zn^{2+} se ha realizado a partir de las sales sódicas $[\text{L}]^{2-}\cdot 2\text{Na}^+$ y $[\text{L}']^{2-}\cdot 2\text{Na}^+$, preparadas "in situ" en solución de $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$ (v/v 9:1) por adición de dos equivalentes de ZnCl_2 . En la tabla 24 se indican las diferencias de desplazamiento químico que se producen en la cavidad macrocíclica de dichas sales cuando los cationes alcalinos son reemplazados por los iones Zn^{2+} .

Como puede observarse, en ambos casos, el desapantallamiento que experimentan los carbonos C(3) y C(5) al formarse el complejo binuclear de cinc confirma que la interacción con el metal tiene lugar de forma simétrica a través de los dos nitrógenos sp^2 de los aniones pirazolato. Esta unión, que produce un desplazamiento a bajo campo de 4,6 ppm en $[\text{L}']^{2-}$ y de 1,3 ppm en $[\text{L}]^{2-}$ es congruente con la mayor capacidad electrodonadora del anillo de pirazol en poliéteres corona.

Aunque a partir de los datos disponibles no es posible establecer la posición de los dos iones metálicos respecto a la cavidad macrocíclica, se ha descrito en la bibliografía^{94,96} que los complejos binucleares de 1,2-dihaptopirazolato no presentan una estructura plana, sino una disposición de tipo "bote" (simetría C_{2v}) en la cual los átomos de metal ocupan los ápices de la estructura (figura 127).

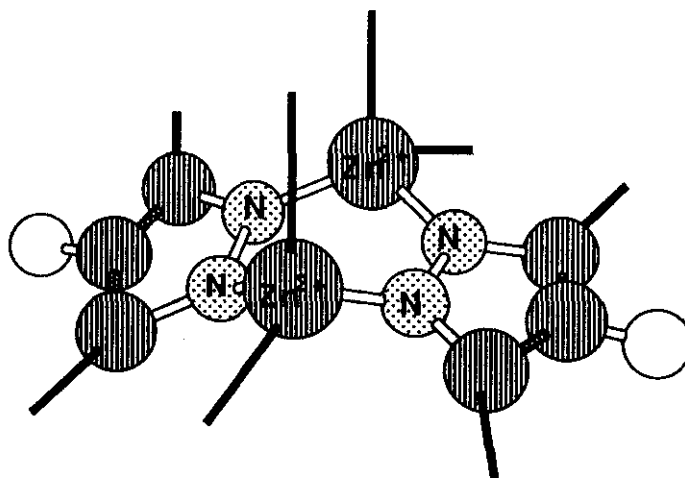
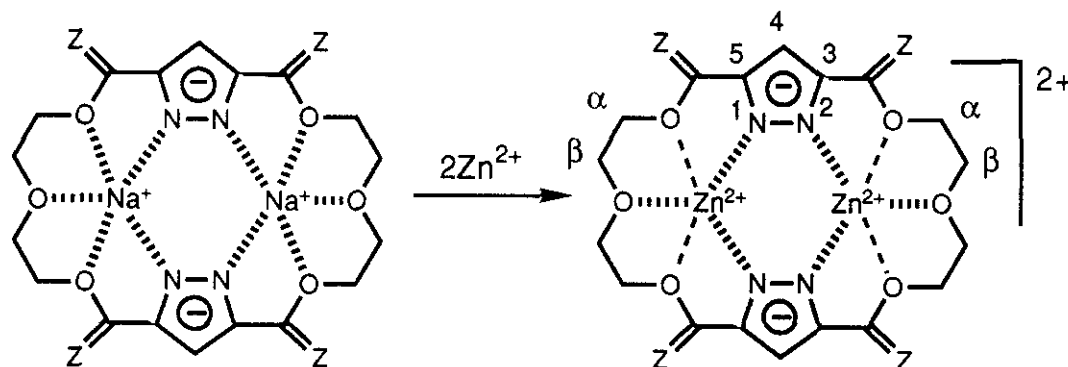


Figura 127

Tabla 24
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^{13}C -RMN (50MHz, DMSO- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ v/v 9:1)
FORMACION DE COMPLEJOS BINUCLEARES DE Zn^{2+}



Compuesto	Z	Pirazol			Cadenas laterales			
		C(3)	C(4)	C(5)	C(3)Z	C(5)Z	C(α)	C(β)
$[\text{L}]^{2-} \cdot 2\text{Na}^+$	O	142,7	112,2	142,7	163,6	163,6	63,8	69,1
$[\text{L}]^{2-} \cdot 2\text{Zn}^{2+}$	O	144,0	111,9	144,0	162,4	162,4	64,4	68,5
$\Delta\delta = \delta(\text{comp}) - \delta(\text{sal})$		+1,3	-0,3	+1,3	-1,2	-1,2	+0,6	-0,6
$[\text{L}']^{2-} \cdot 2\text{Na}^+$	H_2	145,9	103,8	145,9	65,7	65,7	69,2	70,2
$[\text{L}']^{2-} \cdot 2\text{Zn}^{2+}$	H_2	150,5	105,1	150,5	65,5*	65,5*	69,7	70,4
$\Delta\delta = \delta(\text{comp}) - \delta(\text{sal})$		+4,6	+1,3	+4,6	-0,2	-0,2	+0,5	+0,2

* Señal ancha

De esta forma, cada uno de los iones Zn^{2+} podría situarse en un entorno tetrahédrico, enlazado al macrociclo a través de dos átomos de nitrógeno pertenecientes a los anillos de pirazol y a los oxígenos centrales de las cadenas laterales. La cuarta valencia del metal podría estar ocupada por los iones Cl^- o por moléculas de agua.

6.4.- Formación de complejos mono y dinucleares de Zn^{2+} a partir de un ligando acíclico portador anillos de piridina.

6.4.1.- COMPLEJO MONONUCLEAR DE Zn^{2+} EN MEDIO NEUTRO.

Cuando se comparan los espectros de ^{13}C -RMN del ligando acíclico **28** en ausencia y en presencia de ZnCl_2 (proporción molar 1:1) (tabla 25), en disolución de DMSO-d_6 se observa que los carbonos de los dos anillos de piridina experimentan un desapantallamiento que es máximo (+0,5 ppm) para los carbonos C(4'), situados en posición "para" en relación al nitrógeno sp^2 complejante y disminuye de forma simétrica y gradual para los C(3') y C(5') (+0,4 ppm) situados en "meta" y los C(2') y C(6') (+0,3 ppm) situados en "orto". Asimismo, los grupos metileno $\text{H}_2\text{C}(\alpha)$ contiguos al grupo éster experimentan diferencias de desplazamiento químico idénticas (+0,3 ppm). Estos datos indican que los dos átomos de nitrógeno piridínicos interaccionan directamente con el metal de forma equivalente y simétrica. Por otra parte, resulta interesante observar que los carbonos C(3) y C(5) del anillo de pirazol, que en ausencia de ZnCl_2 aparecen como un multiplete ancho debido al equilibrio tautomérico, en presencia del metal experimentan un desapantallamiento de +4,8 ppm y un apantallamiento de -3,9 ppm, respectivamente, apareciendo sin embargo como multipletes anchos indicando que en el anillo de pirazol se mantiene algún tipo de equilibrio prototrópico. Además, los grupos carbonilos contiguos $\text{CO-C}(3)$ y $\text{CO-C}(5)$, que en el ligando libre son equivalentes y aparecen bajo un singlete fino, en el complejo mononuclear aparecen bajo dos multipletes anchos no

equivalentes, el primero de ellos desapantallado +1,4 ppm y el segundo apantallado -0,9 ppm.

Anteriormente se ha sugerido que los anillos de pirazol presentes en el ligando **28** libre puede asociarse intermolecularmente a través de dos puentes de hidrógeno N(1)H...N(2), para dar lugar a especies dímeras. Los espectros obtenidos después de adicionar 1 equivalente de ZnCl_2 sobre el ligando **28** en medio neutro parecen indicar la existencia de un complejo formado por dos moléculas de ligando y dos cationes Zn^{2+} , en el cual cada uno de los iones puede estar interaccionando con una molécula de ligando a través del nitrógeno N(2) del anillo de pirazol, el nitrógeno vecino perteneciente a la piridina y con otro nitrógeno sp^2 perteneciente a un anillo de piridina presente en la segunda molécula de ligando.

Como puede observarse en la figura 128, este tipo de interacciones podría dar lugar a una mezcla de complejos isómeros a y b que en solución de DMSO-d_6 pueden estar en equilibrio. Esta situación justificaría el

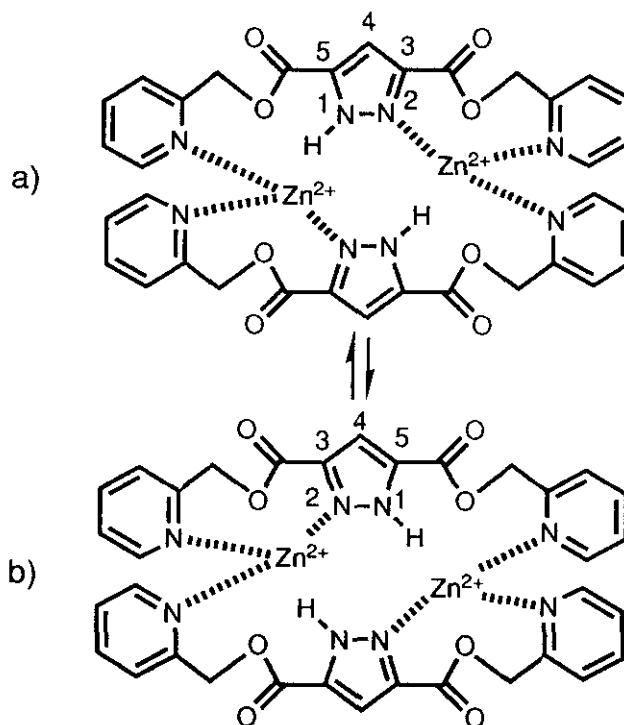
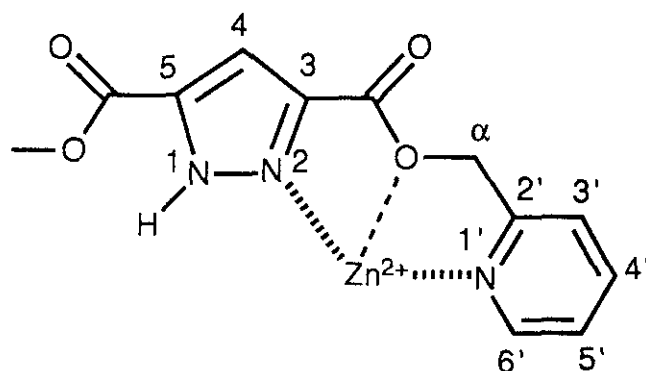


Figura 128

Tabla 25
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ ,ppm) DE ^{13}C -RMN (50MHz, DMSO- d_6)
DEL PODANDO 28 EN PRESENCIA DE 1 EQUIVALENTE DE ZnCl_2



Ensayo	Pirazol			Cadenas laterales							
	C(3)	C(4)	C(5)	CO-C(3)	CO-C(5)	C(α)	C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	C(6')
L'H = 28	138,7 ^a	111,3	138,4 ^a	159,2 ^a	159,2 ^a	66,5	154,9	122,8	136,7	121,4	148,9
L'H + ZnCl_2 (1:1)	143,5 ^a	111,6	143,8 ^a	160,6 ^b	158,3 ^b	66,7	155,2	123,2	137,2	121,8	149,2
$\Delta\delta = \delta(28 + \text{Zn}^{2+}) - \delta(28)$	+4,8	+0,3	-3,9	+1,4	-0,9	+0,2	+0,3	+0,4	+0,5	+0,4	+0,3

a) singlete

b) multiplete ancho

ensanchamiento de las señales de los carbonos C(3) y C(5) así como las correspondientes a los grupos carbonilo contiguos.

6.4.2.- DESPROTONACION DEL ANILLO DE PIRAZOL.

En la tabla 26 se comparan las diferencias de desplazamiento químico observadas en el espectro de ^{13}C -RMN del ligando acíclico **28** (L^{H}) cuando se añade 1 equivalente de hidróxido de sodio, en disolución de $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ (v/v 9:1).

Como puede observarse, los carbonos C(3) y C(5) del ciclo de pirazol y los grupos carbonilos contiguos experimentan un desplazamiento a bajo campo de 3,9 ppm y 4,5 ppm, respectivamente, apareciendo los primeros como un fino singlete en lugar de la señal ancha observada en el ligando de partida. Estas variaciones son de orden similar a los observados para los mismos carbonos en el tetraéster corona **10** (LH_2) cuando se forma el dipirazolato de sodio $[\text{L}]^2\text{-}2\text{Na}^+$ [$\Delta\delta\text{C}(3,5)=+4,3$ ppm y $\Delta\delta\text{CO}(3,5)=4,0$ ppm].

Además se observa que los carbonos de los ciclos de piridina también experimentan desapantallamientos idénticos, comprendidos entre 1,5 y 0,6 ppm. Todo ello hace suponer la formación de una sal sódica simétrica de carácter dímero en la cual cada uno de los dos iones sodio interacciona simultáneamente con dos nitrógenos de los aniones pirazolato y dos nitrógenos piridínicos. La rigidez de los grupos carbonilo podría favorecer la formación de un pseudociclo dotado de dos cavidades de tipo N_4O_2 en cada una e las cuales podrían quedar retenidos los iones sodio (figura 129).

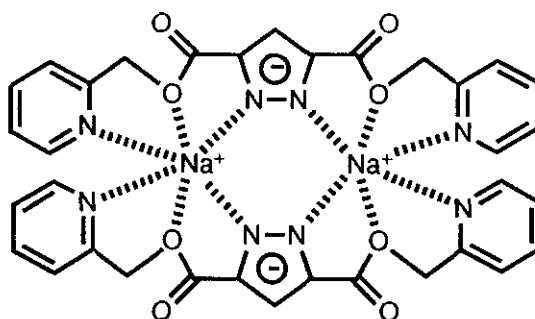
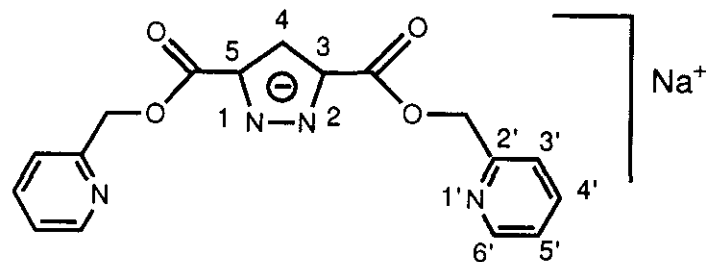


Figura 129

Tabla 26

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ ,ppm) DE ^{13}C -RMN (50MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O v/v 9:1)
DEL PODANDO **28** EN PRESENCIA DE 1 EQUIVALENTE DE NaOH



Ensayo	Pirazol			Cadenas laterales							
	C(3)	C(4)	C(5)	CO-C(3)	CO-C(5)	C(α)	C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	C(6')
L''H \equiv 28	138,7 ^a	111,3	138,4 ^a	159,2	159,2	66,5	154,9	122,8	136,7	121,4	148,9
[L'']⁻ \equiv 28 + NaOH (1:1)	142,6	112,8	142,6	163,7	163,7	65,8	156,2	123,8	138,2	122,3	149,5
$\Delta\delta = \delta[\text{L}''] - \delta[\text{L}''\text{H}]$	+3,9	+1,5	+3,9	+4,5	+4,5	-0,7	+1,3	+1,0	+1,5	+0,9	+0,6

a) Señal ancha.

6.4.3.- ENSAYO DE COMPLEJACION CON Zn^{2+} .

La adición de dos equivalentes de cloruro de cinc(II) a la sal sódica del podando **28** en disolución de DMSO- d_6 / D_2O (v/v 9:1) provoca la precipitación de un sólido blanco que fue imposible solubilizar con el fin de registrar su espectro de ^{13}C -RMN.

6.5.- Formación de complejos binucleares de cobre.

El objetivo final de este trabajo es la preparación e identificación estructural de complejos binucleares de cobre en estado sólido a partir de los macrociclos dímeros de 1H-pirazol-3,5-disustituído **10** y **23**. Hasta la fecha sólo se han llevado a cabo dos ensayos preliminares de complejación a partir de los dipirazolatos de sodio $[\text{L}]^2\text{-2Na}^+$ y $[\text{L}']^2\text{-2Na}^+$.

Se ha descrito en la bibliografía¹⁹⁻²³ la preparación de un gran número de complejos binucleares de Cu(I) como modelos sintéticos del centro activo de hemocianina y tirosinasa a partir de diferentes sales del ión complejo $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]^+$ y ligandos portadores de dos o tres heterociclos nitrogenados. Con el fin de evitar reacciones de autooxidación especialmente favorecidas en solución acuosa, se emplean disolventes orgánicos anhidros (generalmente alcoholes) y bajo atmósfera inerte.

El marcado carácter insoluble del tetraéster corona **10** en metanol ó etanol nos ha impedido ensayar la formación del correspondiente complejo dinuclear de cobre con el dipirazolato $[\text{L}]^2\text{-2Na}^+$.

Sin embargo, se ha logrado este objetivo a partir del poliéter corona **23** ($\text{L}'\text{H}_2$), utilizando metanol como disolvente, por lo que se ha realizado un estudio preliminar de formación del correspondiente dipirazolato sódico $[\text{L}']^2\text{-2Na}^+$ en metanol tetradeuterado, utilizando técnicas de ^{13}C -RMN. Como puede observarse en la tabla 27, la adición de dos equivalentes de NaOH sobre una disolución de **23** en CD_3OD provoca la eliminación del equilibrio tautómero y la formación de la sal disódica de carácter simétrico $[\text{L}']^2\text{-2Na}^+$ de forma cuantitativa. Este hecho lo demuestra la aparición de dos finos singletes a 147,4 ppm y 66,6 ppm, correspondientes a las parejas de

carbonos C(3),C(5) y $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(3),\text{H}_2\text{C}-(5)$, respectivamente, lo que indica un comportamiento similar al observado cuando la desprotonación se llevaba a cabo en disolución de $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$.

Cuando la formación de la citada sal se realiza bajo atmósfera de argón y posteriormente se adicionan dos equivalentes de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$, tiene lugar la precipitación de un sólido de color verde claro que una vez filtrado, lavado exhaustivamente con metanol anidro y seco a vacío presenta un $\text{P}_f=193-195^\circ\text{C}$ (figura 130). Este sólido resultó ser demasiado insoluble en todos los disolventes habitualmente empleados en la resonancia magnética nuclear, razón por la que no ha sido posible la descripción de sus correspondientes desplazamientos químicos.

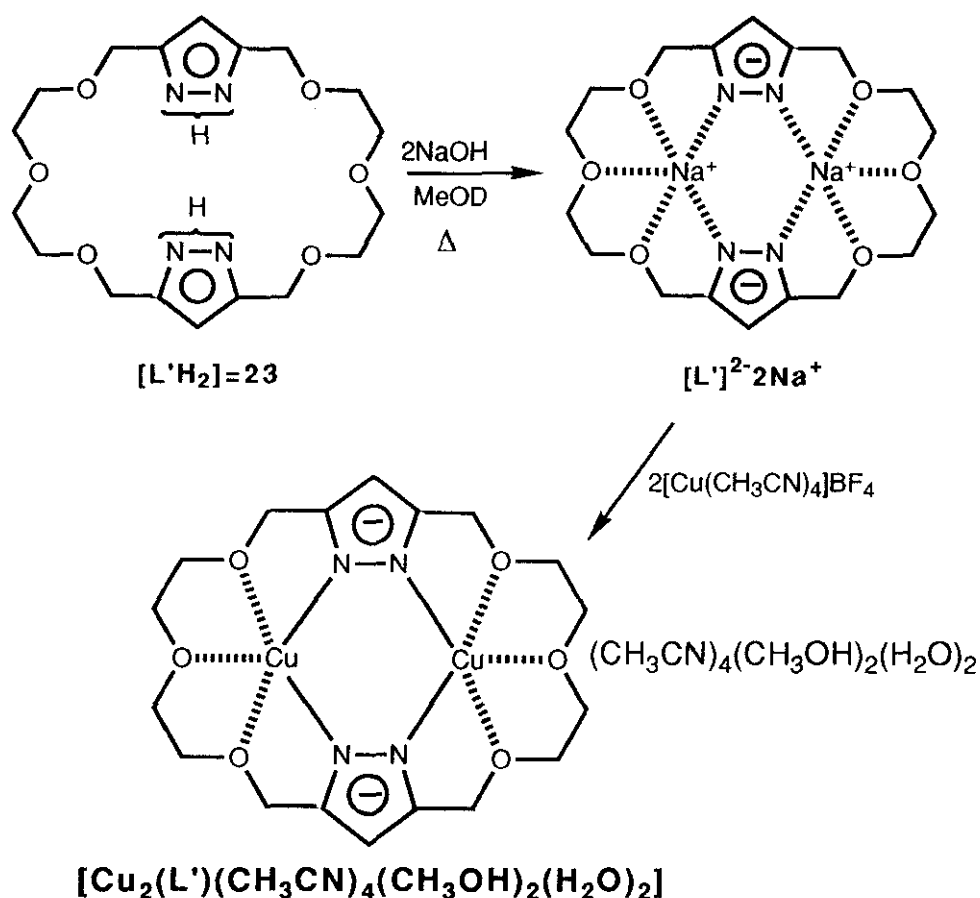
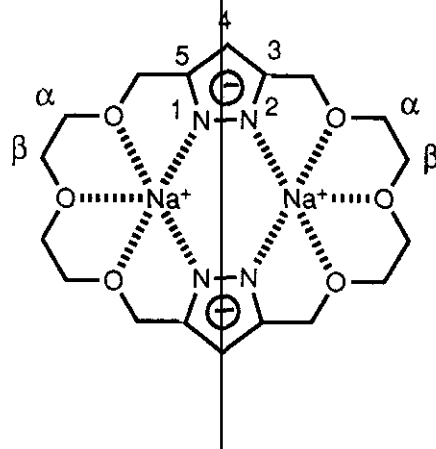


Figura 130

Tabla 27

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (δ , ppm) DE ^{13}C -RMN (50MHz, CD_3OD)
DE LA SAL DISODICA DELCORONA **23**



Compuesto	Base(L:B)	Pirazol			Cavidad macrocíclica			
		C(3)	C(4)	C(5)	H ₂ C-C(3)	H ₂ C-C(5)	C(α)	C(β)
23 \equiv L'H ₂	---	149,0*	104,2	140,3*	65,9	62,7	68,9	69,7
[L'] ²⁻	NaOH(1:2)	147,4	105,1	147,4	66,6	66,6	70,7	71,6
$\Delta\delta=\delta(\text{L}'^{2-})-\delta(\text{L}'\text{H}_2)$		-1,6	+0,9	+7,1	+0,7	+3,9	+1,8	+1,9

* Señal ancha.

Sin embargo sí se ha podido confirmar la formación del complejo binuclear de cobre mediante la determinación de su peso molecular por espectrometría de masas FAB⁺. Se ha descrito en la bibliografía¹⁰¹ que esta técnica resulta de gran utilidad en la elucidación estructural de complejos con metales de transición ya que permite la determinación de los pesos moleculares tanto del complejo binuclear como del propio ligando libre, así como del número de iones complejados, en función de los picos correspondientes a las pérdidas sucesivas de los iones metálicos.

En el espectro de masas FAB⁺ del complejo obtenido (fig 131) destaca la aparición de los picos con m/z 785(2%) y 783(1%), correspondientes a los iones moleculares M⁺ y MH⁺ de una sal interna binuclear de cobre de fórmula $[\text{Cu}_2(\text{L}')(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ en la cual los dos átomos de cobre están coordinados a través de los nitrógenos de tipo sp² de los aniones pirazolato y adicionalmente a dos moléculas de metanol, cuatro de acetonitrilo y dos de agua.

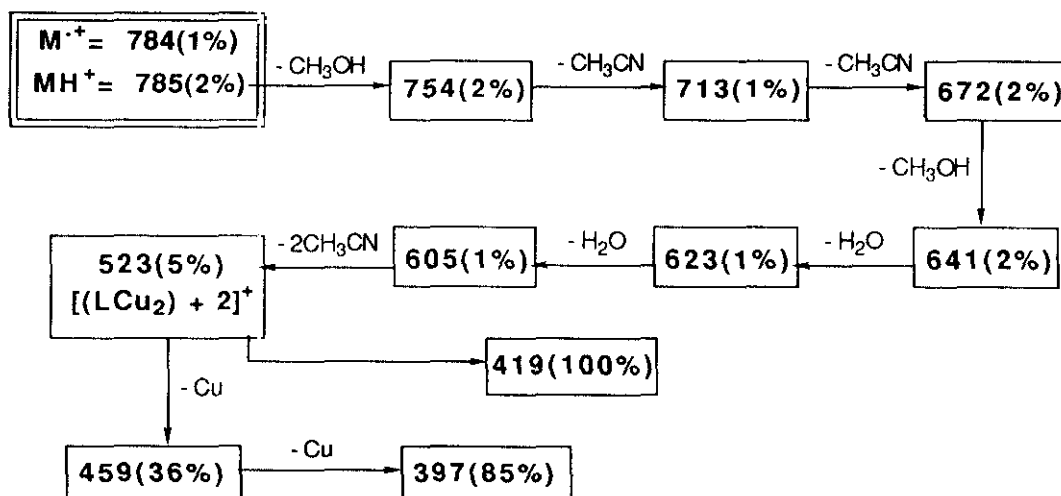
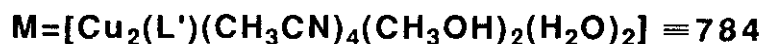


Figura 131

Es interesante señalar que también se observan los picos correspondientes a la pérdida sucesiva de los dos iones cobre así como de las moléculas de acetonitrilo, metanol y agua complejadas. Por otra parte destaca la aparición de un importante pico con m/z 322(85%) asignable a una pérdida de un fragmento de fórmula $[C_3H_6O_2]$ (característica de éteres corona), a partir del pico con m/z 396, correspondiente al ión molecular del poliéter corona **23**. El pico base del espectro, con m/z 419 ha sido explicado mediante una pérdida de una cadena lateral completa (fragmento $C_4H_8O_3$) a partir del pico con m/z 523 citado anteriormente.

Actualmente se trabaja en la obtención del complejo binuclear en estado cristalino con el fin de determinar inequívocamente su estructura mediante técnicas de difracción de rayos X.

En cuanto a la formación de complejos binucleares a partir del dipirazolato de sodio obtenido a partir del tetraéster corona **10**, la adición de dos equivalentes de perclorato de cobre hexahidratado sobre una disolución de la sal $[L]^2 \cdot 2Na^+$ cíclica en DMSO/ H_2O (v/v 9:1) conduce a una disolución intensamente coloreada a partir de la cual, por tratamiento con benceno anhidro se aislaron dos complejos sólidos (ver parte experimental). Uno de ellos presenta un intenso color verde oscuro y no ha podido ser identificado dada la mínima cantidad de muestra obtenida, mientras que en el otro complejo, de color azul claro, sí se han podido estudiar tanto sus datos analíticos como su espectro de masas obtenido mediante la técnica FAB⁺.

En el espectro FAB⁺ del complejo obtenido, el pico de mayor masa (m/z 1471, 1%) ha sido asignado a un ión molecular de fórmula $[(LCu_2)_2(ClO_4)_3(OH)+2]$ que corresponde a una estructura dímica formada por dos complejos binucleares LCu_2 unidos probablemente por aniones perclorato e hidroxilo. Como se ha citado anteriormente, se han descrito en la bibliografía complejos de cobre en los cuales tanto los aniones perclorato como los hidroxilo pueden establecer puentes entre átomos de cobre complejados dentro de cavidades macrocíclicas^{29,102}. A partir del ion con m/z 1471 se observan dos importantes picos con m/z 1155(9%) y 578(8%) correspondientes a las estructuras $[(LCu_2)_2+1]$ y $[LCu_2+2]$.

El pico con m/z 578 resulta especialmente interesante, ya que a partir de él se observan por una parte las pérdidas sucesivas de los dos iones cobre, para dar lugar a los picos con m/z 516(8%, $578-\text{Cu}+1$) y 453(33%, $578-2\text{Cu}+1$) y por otra la aparición de los dos picos más intensos del espectro, que con m/z 137(73%) y 154(100%) podrían corresponder a fragmentos de fórmula $[\text{C}_5\text{HO}_3\text{N}_2]$ y $[\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Cu}+2]$, formados posiblemente a partir de fragmentaciones simultáneas de los enlaces OC-O y COO-CH_2 , según se indica en la figura 132.

Por otra parte, es interesante señalar que el microanálisis elemental del sólido azul obtenido (ver parte experimental) es congruente con una fórmula $[(\text{LCu}_2)_2(\text{ClO}_4)_3(\text{OH})]\cdot 8\text{C}_2\text{H}_6\text{SO}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, en la que destaca la participación de moléculas del dimetilsulfóxido utilizado como disolvente.

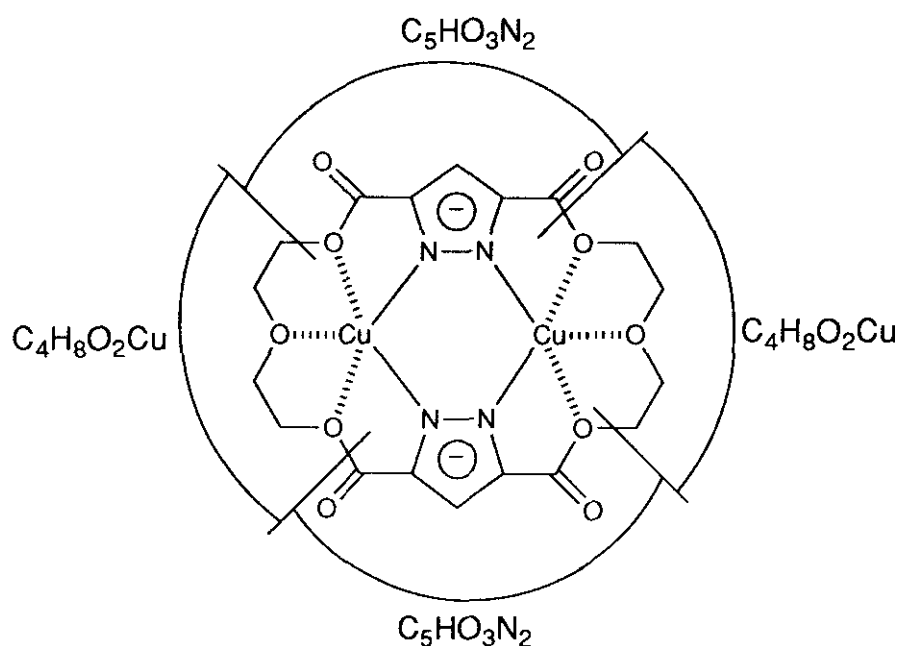


Figura 132

Desgraciadamente no se dispone de más datos que pudieran ayudar a la elucidación estructural del compuesto formado, sin embargo, la presencia

de los picos correspondientes a la masa del complejo binuclear y a los fragmentos resultantes de las pérdidas sucesivas de los iones cobre complejados parece indicar su formación.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Köfler y no están corregidos.

Los análisis elementales se han realizado en un analizador elemental, modelo Perkin-Elmer 240C, en el Laboratorio de Microanálisis del Centro Nacional de Química Orgánica.

Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 257. Se dan las absorciones más características, expresando el número de ondas en cm^{-1} .

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron realizados en los siguientes aparatos: Varian XL 300 y Bruker AM 200. Como referencia interna se empleó tetrametilsilano. En todos los casos los desplazamientos químicos se dan en ppm en la escala δ . Los espectros de ^{13}C -RMN de estado sólido fueron realizados en el Instituto de Ciencia de los Materiales del C.S.I.C., en un aparato Bruker MSL 400.

Para la obtención de los espectros de masas mediante la técnica FAB se ha utilizado un espectrómetro ZAB-HF, en el Centro de Espectrometría de Masas del CNRS en Lyon (Francia). Los espectros se expresan en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a la intensidad relativa, en tanto por ciento, respecto al pico base considerado como 100.

Las cromatografías analíticas en placa fina se han llevado a cabo en cromatofolios de silicagel 60 PF₂₅₄ Merck de 0,2 mm de espesor y las preparativas en placas de cristal de 20×20 cm cubiertas de una capa de 2 mm de espesor de gel de sílice PF₂₅₄ (Merck). Los compuestos se visualizaron con una lámpara de luz UV de 254 nm ó por exposición a valores de yodo metálico.

Las separaciones cromatográficas en columna se realizaron sobre gel de sílice 60 (230-400 mesh) Merck, en columnas de 3-4 cm de diámetro.

El ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico se comercializa en forma de monohidrato (Aldrich Chemie ref P5,680) y fue utilizado sin tratamiento previo.

Los disolventes empleados en el registro de los espectros de RMN, así como su grado de deuteración son los citados a continuación:

- Cloroformo monodeuterado (Scharlau, 99,8%).

- Dimetilsulfóxido hexadeuterado (Scharlau, 99,5%).
- Acetona hexadeuterada (Scharlau, 99,5%).
- Metanol tetradeuterado (Scharlau, 99,8%).
- Agua deuterada (Scharlau, 99,8%)

1.- SINTESIS DE CORONAS HETEROAROMATICOS DE 1H-PIRAZOL 3,5-DISUSTITUIDO DE TIPO ESTER.

1.1.-Síntesis de pirazoles precursores.

Dietiléster del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (1a).

Sobre 20 g (20 ml, 204 mmol) de propiolato de etilo se adicionan lentamente y manteniendo una fuerte agitación 23 g (21 ml, 204 mmol) de diazoacetato de etilo, cuidando que la temperatura de la reacción se mantenga entre 20 y 30 °C. El proceso es muy exotérmico, razón por la cual es preciso sumergir el matraz en un baño de agua/hielo tantas veces como sea necesario. Una vez adicionado todo el reactivo se mantienen las mismas precauciones durante 8 horas y después se deja evolucionar la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas más, al cabo de las cuales la mezcla se ha transformado en un aceite muy denso que se enfría en el refrigerador. Pasadas 24 horas se observa la cristalización del producto deseado, el cual se lava repetidas veces con n-hexano frío y se recrystaliza de este mismo disolvente, obteniéndose 40,0 g (93%) del compuesto **1a** en forma de agujas blancas. Pf= 55-56°C (Bibliog.⁴⁶ 54-55°C).

REACCIONES DE N-ALQUILACION.

SINTESIS DE DIESTERES DE PIRAZOL N-SUSTITUIDO.

Procedimiento general.

Sobre una suspensión vigorosamente agitada de K₂CO₃ (255 mmol) en acetona anhidra (250 ml) se añaden 100 mmol de dietiléster del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**1a**) disueltos en 50 ml del mismo disolvente. Se calienta la mezcla de reacción hasta alcanzar el reflujo y a continuación se adicionan 120 mmol del agente alquilante disueltos en 50 ml de acetona anhidra. La reacción se mantiene en estas condiciones durante 8 horas aproximadamente, controlando que se mantenga siempre básico el pH de la disolución de acetona.

La evolución de la reacción se sigue mediante cromatografía analítica de placa fina (n-hexano/acetato de etilo/ metanol v/v 8:2:1) por la desaparición del producto de partida ($R_f=0,4$) y la aparición de compuestos con R_f superior.

Una vez comprobada la total desaparición del producto de partida, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se filtra la mezcla de reacción, con el fin de eliminar el K_2CO_3 sobrante. A continuación se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un semisólido que se disuelve en 250 ml de cloroformo y se lava con agua destilada (3×250 ml). Se unen todas las fases orgánicas, se elimina el disolvente a sequedad en el rotavapor y después el exceso de agente alquilante utilizando la bomba de vacío. Los diésteres de pirazol N-sustituído obtenidos se purifican como se indica a continuación.

Dietiléster del ácido 1-metilpirazol-3,5-dicarboxílico (1b).

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 16 g (75,47 mmol) de **1a** y 12,85 g (5,63 ml, 90,56 mmol) de yoduro de metilo, se obtienen 15,35 g (90%) de **1b** como un sólido blanco que cristaliza de n-hexano. $P_f=73-74^\circ\text{C}$ (Bibliog.⁴⁶ 71-72°C)

Dietiléster del ácido 1-bencilpirazol-3,5-dicarboxílico (1c)

Siguiendo el procedimiento general, anteriormente descrito, a partir de 15 g (70,7 mmol) de dietiléster del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico y 10,73 g (9,76 ml, 85 mmol) de cloruro de bencilo, se obtienen 20 g (94%) del producto **1c** como un sólido blanco que cristaliza de n-hexano. $P_f=74-76^\circ\text{C}$. (Bibliog.⁴⁶ 74-75°C).

SINTESIS DE DIACIDOS DE PIRAZOL N-SUSTITUIDOS

Procedimiento general.

Una suspensión del correspondiente dietiléster de pirazol N-sustituído (50mmol) en 350 ml de disolución acuosa de ácido clorhídrico 6N, se calienta hasta reflujo durante 4-6 horas. Al enfriar cristaliza el ácido en forma de un sólido blanco que se filtra y se recristaliza de agua.

Acido 1-metilpirazol-3,5-dicarboxílico (2b).

A partir de 10 g (44,2 mmol) del diéster **1c** se obtienen 5,71 g (76%) del ácido **2c** en forma de cristales blancos. $P_f=252-254^{\circ}\text{C}$ (Bibliog.⁴⁶ 250-252°C).

Acido 1-bencilpirazol-3,5-dicarboxílico (2c).

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 10 g (33 mmol) del diéster **1c** se obtienen 6,1 g (75%) del ácido **2c** como un sólido blanco. $P_f=234-238^{\circ}\text{C}$.(Bibliog.⁴⁶235-238°C)

SINTESIS DE DICLORUROS DE ACIDOS DE PIRAZOL 3,5-DISUSTITUIDO

Dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (3a).

Sobre 1 g (5,74 mmol) de ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico monohidrato (**2a**) se añaden 250 ml de cloruro de tionilo destilado. La suspensión se calienta a 140°C (baño externo) durante 2 horas, al cabo de las cuales se filtra en caliente y se elimina completamente el cloruro de tionilo a vacío. De esta forma se obtienen 1,03 g (93%) del dicloruro **3a** como un sólido cristalino incoloro.

IR (KBr, cm^{-1}): 3150 (NH); 1760 (C=O)

EM(IE): 157 (M^+-Cl ,100); 121 (157-HCl,46); 93 (121-CO,10); 65 (93-CO,76)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $C_5H_2N_2O_2Cl_2$	31,12	1,04	14,51
Encontrado	31,21	1,38	14,88

^{13}C -RMN (δ ,ppm,Acetona- d_6): 143,3($C_{3,5}$); 159,3(OC- $C_{3,5}$); 117,1(C_4)

1H -RMN (δ ,ppm,Acetona- d_6): 7,78(s, H_4Pz)

SINTESIS DE DICLORUROS DE ACIDOS DE PIRAZOL N-SUSTITUIDO.

Procedimiento general.

Al correspondiente ácido N-sustituído (20 mmol) se añaden 100 ml de cloruro de tionilo destilado. La suspensión se calienta a reflujo y se mantiene durante 2-4 hs. A continuación se enfría la masa de reacción y se elimina el cloruro de tionilo a vacío, obteniéndose los respectivos dicloruros de ácido en forma de aceites incoloros.

Dicloruro del ácido 1-metilpirazol-3,5-dicarboxílico (3b).

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 2,26 g (13,29 mmol) del ácido **2b** se obtienen 1,94 g (80%) del dicloruro **3b** como un aceite denso incoloro.

Dicloruro del ácido 1-bencilpirazol-3,5-dicarboxílico (3c).

Siguiendo el método general anteriormente descrito, a partir de 4 g (16,26 mmol) del ácido **2c** se obtienen 4,73 g (96%) del dicloruro **3c** como un aceite denso incoloro.

1.2.-Síntesis de podandos de 1H-pirazol 3,5-disustituído.

1.2.1.- METODO A. A PARTIR DEL ACIDO 1H-PIRAZOL-3,5-DICARBOXILICO (2a).

Procedimiento general.

Sobre 6 mmol del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (2a) disueltos en 50 ml de dimetoxietano anhidro se adicionan lentamente y manteniendo una fuerte agitación 18 mmol de carbonildiimidazol disueltos en otros 50 ml del mismo disolvente. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas, durante las cuales se observa la precipitación progresiva de un sólido blanco. A continuación se calienta hasta alcanzar los 60°C y se añaden 12 mmol del correspondiente alcohol, disueltos en 50 ml de DME anhidro. La reacción se mantiene en estas condiciones durante 4 horas y después se deja alcanzar la temperatura ambiente.

El sólido obtenido se separa por filtración, lavándose varias veces con DME frío. Se unen todas las fracciones y se elimina el disolvente a sequedad, obteniéndose un aceite que se disuelve en 300 ml de cloroformo y se lava con agua destilada (5x250 ml) con el fin de eliminar la mayor parte del imidazol formado en la reacción.

La evaporación del disolvente en la fase clorofórmica permite la obtención de un aceite que se cromatografía en columna a presión, empleando como eluyente acetona/cloroformo v/v 1:1.

1.2.2.- METODO B. PARTIR DEL DICLORURO DEL ACIDO 1H-PIRAZOL-3,5-DICARBOXILICO (3a).

Procedimiento general.

Sobre 6 mmol del dicloruro del ácido 1H-pirazo-3,5-dicarboxílico (3a) disueltos en 50 ml de dimetoxietano anhidro y a la temperatura de 60°C, se

adiciona lentamente una mezcla compuesta por 12 mmol de alcohol y 12 mmol de trietilamina, ambos disueltos en otros 50 ml del mismo disolvente.

La reacción se mantiene en estas condiciones durante 3 horas. Durante este período de tiempo puede seguirse la evolución del proceso mediante cromatografía analítica de placa fina (acetona/cloroformo v/v 1:1) así como por la aparición de hidrocloreuro de trietilamina como un sólido blanco que precipita en el medio de reacción.

A continuación, se filtra el precipitado y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite verdoso que se cromatografía en columna a presión, empleando como mezcla eluyente acetona/cloroformo (v/v 1:1).

1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de 3',6'-dioxo-heptilo (7).

- METODO A.

Siguiendo el método descrito anteriormente, a partir de 0,25 g (1,43 mmol) del ácido **2a**, 0,69 g (4,30 mmol) de carbonildiimidazol y 0,34 g (2,86 mmol) del monometiléter del dietilenglicol, se obtienen 0,38 g (75%) del producto **7**.

- METODO B.

Sobre 1 g (5,18 mmol) del dicloruro de ácido **3a** se adiciona una mezcla de 1,24 g (10,36 mmol) del monometiléter del dietilenglicol y 1,04 g (1,44 ml, 10,36 mmol) de trietilamina, obteniéndose 1,50 g (80%) del podando **18** como un aceite incoloro cromatográficamente puro, con $R_f = 0,60$ (acetona/cloroformo v/v 1:1).

IR (film, cm^{-1}): 3150(NH); 1720(C=O); 1250, 1100(C-O)

EM(FAB⁺): 361(MH⁺, 100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$	47,61	6,87	7,40
Encontrado	47,80	6,55	7,52

^{13}C -RMN (ver Tabla 3)

^1H -RMN (ver Tabla 4)

2-(6'-hidroxi-1,4-dioxa-hexil)-tetrahidropirano (monotetrahidropiranil-éter del dietilenglicol)

Sobre 10 g (94 mmol) de dietilenglicol disueltos en 300 ml de cloroformo destilado se añaden 2,36 g (9,4 mmol) de tosilato de piridinio sólido. A continuación se adicionan lentamente 7,9 g (94 mmol) de 3,4-dihidro-2H-pirano disueltos en otros 100 ml del mismo disolvente y se deja 24 horas a temperatura ambiente. La evolución del proceso puede seguirse mediante cromatografía analítica en placa fina por la desaparición de la mancha correspondiente al dietilenglicol ($R_f=0,2$) y la aparición de dos manchas con $R_f=0,55$ y $0,9$ (acetona/cloroformo v/v 1:4) correspondientes a los productos de mono y diprotección de los grupos hidroxilo, respectivamente.

A continuación se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite transparente, el cual se cromatografía en columna a presión, empleando como mezcla eluyente acetona/cloroformo (v/v 1/4). De las fracciones de $R_f=0,55$ se obtienen 10,81 g (60%) del monotetrahidropiranil derivado como un aceite incoloro.

IR (film, cm^{-1}): 3450(ancha,OH); 2900(CH); 1120,1070,1030(C-O)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4$	56,82	9,53	--
Encontrado	56,81	9,44	--

1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de 6'-(2''-tetrahidropiranil)-3',6'-dioxo-hexilo (8).

- METODO A.

Siguiendo el método A descrito anteriormente, a partir de 2 g (11,5 mmol) del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico, 5,6 g (34,5 mmol) de carbonildiimidazol y 4,37 g (23 mmol) del monotetrahidropiraniléter del dietilenglicol se obtienen 4,6 g (80%) del podando **8** como un aceite denso incoloro. Rf=0,4 (acetona/cloroformo v/v 2:1)

- METODO B

Sobre 1,1 g (5,74 mmol) del dicloruro de ácido **3a** se adicionan 2,18 g (11,48 mmol) del alcohol **17** y 1,16 g (1,60 ml, 11,48 mmol) de trietilamina, obteniéndose 2,0 g (70%) del producto **8**.

IR (film, cm⁻¹): 3400(NH); 2900(CH); 1740(C=O); 1260, 1120(C-O)

EM(FAB⁺): 501(MH⁺, 2); 333(MH⁺-2THP, 100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₁₀	55,19	7,25	5,59
Encontrado	55,30	7,08	5,73

¹³C-RMN (ver Tabla 3)

¹H-RMN (ver Tabla 4)

1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de 5'-hidroxi-3'-oxa-pentilo (9)

Sobre 1,52 g (3 mmol) del podando **8** disueltos en 24 ml de etanol se adicionan 0,4 g (1,6 mmol) de tosilato de piridinio sólido. A continuación se añaden 5 ml de agua destilada y se calienta a 60°C durante 6 horas. Por cromatografía analítica de placa fina (acetona/cloroformo v/v 4:1) se observa la desaparición del producto de partida (Rf=0,9) y la aparición de dos nuevas manchas con Rf=0,6 y 0,2. La adición de otros 0,4 g de catalizador provoca la desaparición de la mancha correspondiente al producto con Rf intermedio.

Una vez finalizada la reacción, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna a presión, utilizando la mezcla acetona/cloroformo (v/v 2:1) como eluyente.

De las fracciones con $R_f=0,2$ (acetona/cloroformo v/v 4:1) se obtienen, después de secar cuidadosamente a vacío (60°C , 0,01 torrs), 0,70 g (70%) del compuesto acíclico **9** como un aceite muy denso, cromatográficamente puro.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400(ancha,OH); 1730(C=O); 1250,1125,1070(C-O)

EM(FAB⁺): 333(MH⁺,100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{C}_3\text{H}_6\text{O} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$...	45,06	7,09	6,56
Encontrado	45,24	7,40	6,21

^{13}C -RMN (ver Tabla 3)

^1H -RMN (ver Tabla 4)

1.3.- Síntesis de ésteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído.

1.3.1.-REACCIONES DE CICLACION.

Procedimiento general.

En un matraz de 2 litros de capacidad, provisto de agitación mecánica, entrada de nitrógeno, termómetro, dos embudos de adición de 500 ml y refrigerante de reflujo se introducen 350 ml de benceno anhidro y 15 mmol de cloruro de cesio. Se burbujea nitrógeno durante 1h con el fin de evacuar el aire dentro del aparato y se calienta hasta alcanzar los 60°C de temperatura interna.

A continuación, manteniendo una agitación vigorosa (1800-2000 rpm) se adicionan lenta y simultáneamente (50 ml/h aproximadamente) dos disoluciones: una de ellas está formada por 15 mmol del correspondiente

dicloruro del ácido disuelto en 150 ml de benceno anhidro (en algunos casos se ha empleado tetrahidrofurano por razones de solubilidad) y otra por 15 mmol del correspondiente dialcohol y cantidades variables de trietilamina, disueltos en otros 150 ml de benceno anhidro.

Una vez finalizada la adición (3 hs aproximadamente) se mantienen las mismas condiciones durante 48 horas. A continuación se deja alcanzar la temperatura ambiente, se filtra el sólido obtenido compuesto por cloruro de cesio y el hidrocloreto de trietilamina formado en el transcurso de la reacción y se elimina el disolvente a sequedad, obteniéndose un aceite denso cuyo análisis cromatográfico revela, en todos los casos, la existencia de una compleja mezcla de compuestos.

La separación y purificación de los diferentes componentes se lleva a cabo mediante cromatografía sobre gel de sílice a presión y de placa fina preparativa.

1.3.2.- A PARTIR DEL DICLORURO DEL ACIDO 1H-PIRAZOL-3,5-DICARBOXILICO (**3a**).

1.3.2.1.- POR CICLACION DIRECTA.

-METODO A. Relación molar **3a**:TEA 1:4.

Siguiendo el método general descrito anteriormente, sobre una suspensión vigorosamente agitada (1800-2000 rpm) formada por 2,89 g (17,2 mmol) de cloruro de cesio en 400 ml de benceno anhidro, en atmósfera de nitrógeno y a 60°C se adicionan lenta y simultáneamente dos disoluciones: la primera de ellas está compuesta por 3,3 g (17,2 mmol) del dicloruro de ácido **3a** en 175 ml de tetrahidrofurano anhidro y la segunda por 1,82 g (17,2 mmol) de dietilenglicol junto con 6,94 g (9,56 ml, 68,8 mmol) de trietilamina, ambos disueltos en 175 ml de benceno anhidro.

Se mantiene la temperatura a 60°C durante 24 horas, al cabo de las cuales se elimina la calefacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se

filtra el sólido mezcla de cloruro de cesio e hidrocloreuro de trietilamina formado. Así se obtienen una disolución transparente y un sólido pegajoso que queda adherido a las paredes del matraz. A partir del filtrado se obtiene un aceite denso cuyo análisis cromatográfico (gel de sílice, acetona/cloroformo v/v 4:1) indica que está formado por una serie de compuestos mayoritarios con R_f muy bajo y un producto que migra con un $R_f=0,5$.

25(26),27(28)-H₂H-3,6,9,15,18,21-hexaoxa-25,26,27,28-tetraazatriciclo [21.2.1.2^{11,13}]octacosa-1(26),13(28),11,23-tetraen-2,10,14,22-tetraona (10)

Por tratamiento directo del aceite anterior con acetona fría, precipitan 0,05 g de un sólido blanco cuyos datos analíticos y espectroscópicos indican inequívocamente que se trata del tetraéster corona de 1H-pirazol **10**. El filtrado se lleva a sequedad y se cromatografía en columna de gel de sílice a presión empleando una mezcla de acetona/cloroformo v/v 4:1 como eluyente. De las fracciones con $R_f=0,5$ se obtienen otros 28 mg de un sólido blanco con las mismas características que el precipitado anteriormente.

Peso total obtenido=0,78 (2%).

$P_f=258-260^\circ\text{C}$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3250(NH); 1720(C=O)

EM(FAB⁺): 453(MH⁺=100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_{10}$	47,78	4,42	12,38
Encontrado	47,76	4,53	12,38

^{13}C -RMN (ver Tabla 6)

^1H -RMN (ver Tabla 7)

El empleo de mezclas de polaridad superior en la cromatografía anterior no permitió el aislamiento de ningún otro producto con el suficiente grado de pureza como para ser identificado inequívocamente.

37(38),39(40),41(42)-H,H,H-3,6,9,15,18,21,27,30,33-nonaoxa-37,38,39,40,41,42-hexaazatetraciclo[33.2.1.2^{11,13}.2^{23,25}]dotetraconta-1(38),13(40),25(42),11,23,35-hexaen-2,10,14,22,26,34-hexaona (11)

Cuando el sólido pegajoso que quedó adherido a las paredes del matraz fue tratado con agua, se obtuvo un sólido blanco que fue separado por filtración y lavado exhaustivamente con cloroformo con el fin de eliminar los restos de hidrocloreto de trietilamina que lo impurificaban. Los datos analíticos de este compuesto (que es insoluble en los disolventes orgánicos habitualmente empleados, excepto el dimetilsulfóxido), coinciden con la fórmula empírica del hexaéster corona trímero **11** tridihidratado y una unidad de cloruro de cesio.

Peso obtenido: 0,41 g (8%)

Pf=235-240°C (sinteriza a 136-138°C)

IR (KBr, cm⁻¹): 3600-2500(ancha); 1720(C=O); 1240,1210(C-O)

EM(FAB⁺): 901(MH⁺·3H₂O·CsCl, 1%), 732(901-CsCl, 1%)

Análisis elemental	C	H	N	Cl
Calculado para C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₁₅ ·3H ₂ O·CsCl ...	35,99	4,02	9,32	3,93
Encontrado	36,06	4,13	9,48	3,97

¹³C-RMN (ver Tabla 6)

¹H-RMN (ver Tabla 7)

-METODO B. Relación molar **3a**:TEA 1:2.

La reacción de 3,3 g (17,2 mmol) del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) con 1,82 g (17,2 mmol) de dietilenglicol, llevada a cabo en las mismas condiciones experimentales que la descrita anteriormente, pero utilizando 3,47 g (4,78 ml, 34,3 mmol) de trietilamina como aceptor de hidrácido, conduce a nuevamente a una suspensión a partir de la cual se separa por filtración un sólido mezcla de cloruro de cesio e hidrocloreto de

triethylamina. El análisis cromatográfico del filtrado revela una composición similar a la formada en la reacción anterior (Método A).

Por eliminación del disolvente se obtiene un aceite denso a partir del cual, por tratamiento con acetona se obtienen 77 mg de un sólido cuyas propiedades analíticas y espectroscópicas coinciden con las descritas anteriormente para el tetraéster corona **10**. La solución de acetona se concentra y se cromatografía en columna de gel de sílice a presión, eluyendo con una mezcla de acetona/cloroformo (v/v 4:1) como eluyente. A partir de las fracciones con $R_f=0,5$ se obtienen otros 44 mg del compuesto **10**. Como en el caso anterior la separación de los componentes de R_f inferior resultó imposible, empleando mezclas de mayor polaridad. Peso total obtenido=116 mg (3%).

1.3.2.2.- UTILIZANDO OXIDO DE DI(n-BUTIL)ESTAÑO.

Sobre 1,21 g (22,49 mmol) de dietilenglicol disueltos en 200 ml de benceno anhidro se adicionan lentamente 2,85 g (11,49 mmol) de óxido de di(n-butil)estaño sólido. Se calienta hasta alcanzar el reflujo del disolvente, retirándose el agua formada en la condensación mediante destilación azeotrópica. La reacción se mantiene en estas condiciones durante 2 horas, al cabo de las cuales se retiran aproximadamente 80 ml de mezcla benceno-agua.

La suspensión formada se vierte en un reactor de alta dilución, se diluye con 260 ml de benceno anhidro y se calienta a 60°C en atmósfera de nitrógeno. Una vez se ha alcanzado dicha temperatura se adicionan lentamente (2 horas) 2,21 g (11,49 mmol) del dicloruro del ácido **3a** disueltos en 120 ml de tetrahidrofurano anhidro.

La masa de reacción se mantiene en estas condiciones durante 24 horas, al cabo de las cuales se deja alcanzar la temperatura ambiente y se filtran las sales de estaño obtenidas como subproducto de reacción. La eliminación del disolvente a presión reducida permite la obtención de un aceite transparente cuyo análisis mediante cromatografía de placa fina

empleando como mezcla eluyente acetona/cloroformo (v/v 4:1) revela la presencia de cuatro productos mayoritarios.

Por adición de acetona fría sobre el aceite obtenido precipitan 157,1 mg del macrociclo de 1H-pirazol **10** en forma de un sólido blanco cristalino que se separa por filtración. La disolución obtenida se concentra hasta sequedad y se cromatografía en columna a presión, empleando como eluyente mezclas de acetona/cloroformo de polaridad creciente.

De las fracciones de $R_f=0,5$ (acetona/cloroformo v/v 4:1) se obtienen 100 mg de un sólido que presenta las mismas características que el obtenido anteriormente por precipitación.

Peso total obtenido 257,1 mg (10%).

La separación e identificación de los compuestos con R_f inferior resultó inviable, ya que fueron obtenidos junto con grandes cantidades de compuestos de estaño, cuya presencia fue confirmada a partir de las señales de los grupos n-butilo en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón.

1.3.2.3.- SINTESIS POR ETAPAS, A PARTIR DEL PODANDO **9**.

En un matraz de 2 litros de capacidad, provisto de los dispositivos descritos anteriormente se introducen 200 ml de benceno y 80 ml de tetrahidrofurano anhidros, se desaloja el aire del aparato pasando nitrógeno durante 2 horas y se calienta hasta alcanzar los 55°C. A continuación se añaden 1,18 g (3,56 mmol) del podando **9** disueltos en 60 ml de tetrahidrofurano y 0,60 g (3,56 mmol) de cloruro de cesio. Se aumenta la velocidad de agitación hasta 2000 rpm y se adicionan muy lentamente (aproximadamente 1,5 horas) una disolución formada por 0,69 g (3,56 mmol) del dicloruro **3a** en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro y otra de 0,72 g (0,99 ml, 7,12 mmol) de trietilamina, disuelta en 30 ml del mismo disolvente.

La reacción se mantiene en estas condiciones durante 24 horas, al cabo de las cuales se deja alcanzar la temperatura ambiente y se filtra el sólido obtenido, obteniéndose un sirupe que se cromatografía en columna de

gel de sílice a presión empleando mezclas acetona/cloroformo de polaridad creciente como eluyente.

A partir de las fracciones con $R_f=0,5$ (acetona/cloroformo 4:1) se obtienen 0,16 g (10%) del macrociclo **10** como un sólido blanco.

1.3.3.- VIA DESBENCILACION.

1.3.3.1.- SINTESIS DE ÉSTERES CORONA DE 1-BENCILPIRAZOL-3,5-DISUSTITUIDO.

Siguiendo el método general, sobre una suspensión formada por 2,67 g (16 mmol) de cloruro de cesio en 370 ml de benceno anhidro se adicionan lentamente (3 h aproximadamente) 4,5 g (16 mmol) del dicloruro del ácido 1-bencilpirazol-3,5-dicarboxílico disueltos en 160 ml de benceno anhidro y una disolución compuesta por 1,68 g (16 mmol) de dietilenglicol y 4,74 g (6,5 ml, 48 mmol) de trietilamina, ambos disueltos en otros 160 ml del mismo disolvente.

Una vez separada la mezcla de cloruro de cesio e hidrócloruro de trietilamina por filtración, se elimina el disolvente a sequedad, obteniéndose 4,56 g de un aceite muy denso color marrón oscuro que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice a presión, utilizando como eluyente mezclas de acetona/cloroformo/n-hexano de polaridad creciente y posteriormente por cromatografía de placa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de los mismos disolventes.

25(26),27(28)-dibencil-3,6,9,15,18,21-hexaoxa-25,26,27,28-tetraazatriciclo [21.2.1.2^{11,13}]octacosa-1(26),13(28),11,23-tetraen-2,10,14,22-tetraona (12).

Por evaporación del disolvente en las fracciones con $R_f=0,7$ (acetona/cloroformo/n-hexano v/v 1:1:1) se obtienen 1,01 g (20%) del

macrociclo dímero **12** como un aceite transparente a partir del cual cristaliza con el tiempo un sólido cromatográficamente puro.

Pf=173-175°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1720 (C=O)

EM(FAB⁺): 633(MH⁺, 100%)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{10}$	60,76	5,10	8,86
Encontrado	60,88	5,19	8,78

^{13}C -RMN (ver Tabla 9)

^1H -RMN (ver Tabla 10)

37(38),39(40),41(42)-tribencil-3,6,9,15,18,21,27,30,33-nonaoxa-37,38,39,40,41,42-hexaazatetraciclo[33.2.1.2^{11,13}.2^{23,25}]dotetraconta-1(38),13(40),25(42),11,23,35-hexaen-2,10,14,22,26,34-hexaona (13).

A partir de las fracciones con Rf=0,6 (acetona/cloroformo/n-hexano v/v 1:1:1) se obtienen 0,3 g (6%) del compuesto resultante de la ciclación 3:3 ("trímero") **13** como un aceite transparente a partir del cual cristaliza con el tiempo un sólido cromatográficamente puro.

Pf=63-65°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 1720 (C=O)

EM(FAB⁺): 949 (MH⁺, 100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_{15}$	60,76	5,10	8,86
Encontrado	60,70	5,23	8,72

^{13}C -RMN (ver Tabla 9)

^1H -RMN (ver Tabla 10)

49(50),51(52),53(54),55(56)-tetrabencil-3,6,9,15,18,21,27,30,33,39,42,45-dodecaoxa-49,50,51,52,53,54,55,56-octaazapentaciclo[45.2.1.2^{11,13}.2^{23,25}.2^{35,37}]hexapentaconta-1(50),13(52),25(54),37(56),11,23,35,47-octaen-2,10,14,22,26,34,38,46-octaona (**14**).

De las fracciones de $R_f=0,50$ (acetona/cloroformo/n-hexano v/v 1:1:1) se obtienen 0,2 g (4%) del compuesto "tetrámero" **14** como un sólido cristalino cromatográficamente puro.

Pf= 43-45°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 1720 (C=O)

EM(FAB⁺): 949 (MH⁺, 100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{64}\text{H}_{64}\text{N}_8\text{O}_{20}$	60,76	5,10	8,86
Encontrado	60,89	5,08	8,71

¹³C-RMN (ver Tabla 9)

¹H-RMN (ver Tabla 10)

54(55),56(57),58(59),60(61)-tetrabencil-1,53-dihidroxi-3,6,12,15,18,24,27,30,36,39,42,48,51-tridecaoxa-54,55,56,57,58,59,60,61-octaazatetraciclo[2^{8,10}.2^{20,22}.2^{32,34}.2^{44,46}]henhexaconta-10(55),22(57),34(59),46(61),8,20,32,44-octaen-7,11,19,23,31,35,43,47-octaona (**15**).

Finalmente, a partir de las fracciones con $R_f=0,2$ (acetona/cloroformo/n-hexano v/v 1:1:1) se obtienen 0,14 g (3%) del producto acíclico **15** como un aceite transparente, el cual fue secado cuidadosamente a vacío durante 4 hs a 50°C.

IR (film, cm^{-1}): 3420(ancha, OH); 1730 (C=O)

EM(FAB⁺): 1372(MH⁺,4%); 423(100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $C_{68}H_{74}N_8O_{23} \cdot 3H_2O$	57,30	5,66	7,86
Encontrado	57,37	5,61	7,76

^{13}C -RMN (δ ,ppm, $CDCl_3$): 161,2[CO(3)]; 158,6[CO(5)]; 142,0(C_3); 135,9(C_2);
133,1(C_5); 128,4(C_4); 127,5(C_5); 127,4(C_3)
111,6(C_4); 72,38(C_γ); 68,8(C_β); 68,6(C_β); 64,2
(C_α); 63,9(C_α); 61,5(C_δ); 55,8(C_1)

1H -RMN (δ ,ppm, $CDCl_3$): 7,40 , 7,37 , 7,41[s,s,s, 4H,CH(4)]; 7,25(m,20H, C_6H_5)
5,83 , 5,80(s,s,8H,NCH₂); 4,46[m,16H,CH₂(α,α')];
3,75[m,16H,CH₂(β,β')]; 3,68[m,8H,CH₂(γ,δ)]; 1,80*
(8H)

* Ancha, desaparece por intercambio con D_2O

1.3.3.2.- DESBENCILACION DEL CORONA **12**.

Procedimiento general.

Sobre una disolución formada por 1 mmol del correspondiente macrociclo de pirazol 1-bencil sustituido en 2,5 ml de benceno anhidro, se adicionan 4 mmol de tricloruro de aluminio anhidro. A continuación se calienta a reflujo durante 10 horas, controlando la desaparición del producto de partida mediante cromatografía analítica de placa fina ($R_f=0,7$, acetona/cloroformo/hexano v/v 1:1:1).

Una vez finalizada la reacción se hidroliza el exceso de $AlCl_3$ adicionando 2 ml de agua destilada y se extrae con cloroformo (3x50 ml). Se unen todas las fases orgánicas, se evapora el disolvente a sequedad y el bruto de reacción se purifica mediante cromatografía de placa fina preparativa.

Siguiendo este procedimiento, la reacción de 0,30 g (0,47 mmol) del macrociclo dímero de 1-bencilpirazol **12** con 0,25 g (1,88 mmol) de tricloruro

de aluminio se obtiene una mezcla compleja de compuestos cuya separación se abordó mediante cromatografía de placa fina preparativa, empleando la mezcla acetona/cloroformo (v/v 4:1) como eluyente. A partir de las fracciones con $R_f=0,50$ se obtieron 0,02 g (10%) de un sólido blanco cuyas propiedades analíticas y espectroscópicas coinciden con las descritas anteriormente para el tetraéster de 1H-pirazol **10**

2.-SINTESIS DE CORONAS HETEROAROMATICOS DE 1H-PIRAZOL 3,5-DISUSTITUIDO DE TIPO POLIETER.

2.1.- Síntesis de los pirazoles precursores.

1-bencil-3,5-bis(hidroximetil)pirazol. (16c)

Sobre una suspensión vigorosamente agitada de 5 g (131 mmol) de Hidruro de Litio y Aluminio en 50 ml de THF anhidro, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan lentamente 8,8 g (29,1 mmol) del dietil éster del ácido 1-bencilpirazol-3,5-dicarboxílico (**1c**) disueltos en otros 50 ml del mismo disolvente. Finalizada la adición, se mantiene la misma temperatura durante 1 hora y después se deja alcanzar la temperatura ambiente.

Al cabo de 24 horas se vuelve a enfriar la masa de reacción a 0°C y se procede a la hidrólisis de la misma, adicionando cuidadosamente en primer lugar 50 ml de metanol y posteriormente 50 ml de disolución acuosa de NH_4Cl , hasta conseguir que el color grisáceo característico del H_4AlLi desaparezca por completo.

Se eliminan todos los disolventes a presión reducida y el agua residual mediante destilación azeotrópica a vacío, adicionando 3×25 ml de tolueno. El sólido blanco obtenido se extrae con acetato de etilo a ebullición durante 12 horas.

Por eliminación del disolvente se obtiene el dialcohol **16** como un sólido blanco cristalino cromatográficamente puro. Peso obtenido 6,2 g

(98%). El producto recristaliza de acetato de etilo. $P_f=93-94^{\circ}\text{C}$. (Bibliog⁴⁶ $=92-93^{\circ}\text{C}$).

1-bencil-3,5-bis(brometil)pirazol. (17)

Sobre 5,6 g (25,6 mmol) de 1-bencil-3,5-bis(hidroximetil)pirazol (**16c**) disueltos en 250 ml de dimetoxietano anhidro se adicionan, muy lentamente y a temperatura ambiente 15 g (5,17 ml, 55,2 mmol) de tribromuro de fósforo.

A medida que avanza el proceso de adición se observa, en primer lugar la aparición de un sólido blanquecino que se disuelve como consecuencia del aumento de la temperatura de la mezcla de reacción y que posteriormente vuelve a precipitar, coincidiendo con el enfriamiento de ésta.

Al cabo de 24 horas, se vierte el contenido del matraz sobre 200 g de hielo picado y se adiciona bicarbonato sódico sólido hasta conseguir un pH neutro. A continuación se adicionan 500 ml de cloroformo, se extrae la fase orgánica y la acuosa se trata nuevamente con cloroformo (4×250 ml). Se unen todas las fases orgánicas y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna flash, empleando como eluyente cloroformo.

De las fracciones de $R_f=0,6$ se obtienen 8,6 g (97%) del dibromoderivado **17** como un aceite incoloro que cristaliza con el tiempo. El producto recristaliza de n-hexano en forma de agujas blancas. $P_f=51-52^{\circ}\text{C}$. (Bibliog.⁴⁶ $52-53^{\circ}\text{C}$).

2.2.- Síntesis de poliéteres corona de 1H-pirazol 3,5-disustituído vía desbencilación.

2.2.1.- SINTESIS DE POLIETERES CORONA DE 1-BENCILPIRAZOL 3,5-DISUSTITUIDO.

En un matraz de 2 litros de capacidad, provisto de agitación mecánica, entrada de nitrógeno, refrigerante, termómetro y embudo de adición se

introducen 57 ml de dimetoxietano anhidro y se hace pasar nitrógeno durante 2 horas, al tiempo que se eleva la temperatura interna hasta alcanzar 60°C.

A continuación se adicionan 0,937 g (31,24 mmol) de hidruro de sodio (80% de riqueza en peso) y 1,65 g (15,62 mmol) de dietilenglicol, disueltos en 57 ml de dimetoxietano anhidro, observándose un desprendimiento de hidrógeno y la formación de un precipitado coposo de color blanquecino correspondiente a la sal disódica. La reacción se mantiene en estas condiciones durante 30 minutos. Pasado este período de tiempo se añaden 500 ml de DME anhidro y 2,58 g (15,62 mmol) de cloruro de cesio, se aumenta la velocidad de agitación hasta las 2000 rpm aproximadamente y se vuelve a calentar, con el fin de estabilizar nuevamente la temperatura a 60°C.

A continuación se adicionan muy lentamente (4 horas aprox.) 4,9 g (14,2 mmol) de 1-bencil-3,5-bis-(bromometil)pirazol (**17**) disueltos en 500 ml de dimetoxietano anhidro. Finalizado el proceso, la mezcla de reacción se mantiene a 60 °C durante 4 horas más y a continuación se deja alcanzar la temperatura ambiente. La evolución de la reacción puede seguirse mediante cromatografía analítica de placa fina por la desaparición de la mancha correspondiente al producto de partida, con $R_f=0,6$ (cloroformo).

Pasadas 24 horas se hidroliza la masa de reacción con disolución acuosa de cloruro amónico al 15% hasta conseguir un pH neutro, se separa la fase correspondiente al dimetoxietano y la fase acuosa se extrae con cloroformo (3×250 ml). Se unen todas las fases orgánicas y se elimina el disolvente a sequedad, obteniéndose 4,15 g de un sirupe color marrón oscuro. El análisis cromatográfico indica que se trata de una compleja mezcla de compuestos con R_f comprendidos entre 0,50 y 0,15 (acetona/cloroformo/n-hexano v/v 1:1:1), cuya separación se consiguió mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión, empleando como eluyente mezclas de acetona/cloroformo/n-hexano de polaridad creciente y cromatografía de placa fina preparativa, eluyendo con mezclas de los mismos disolventes.

25(26),27(28)-dibencil-3,6,9,15,18,21-hexaoxa-25,26,27,28-tetraazatriciclo [21.2.1.2^{11,13}]octacosa-1(26),13(28),11,23-tetraeno .(18)

A partir de las fracciones con $R_f=0,6$ [acetona/cloroformo/n-hexano v/v 2:1:4 (7 desarrollos)] se obtienen 0,389 g (10%) del macrociclo **18'** resultante de un proceso de ciclación 2:2 como un sólido blanco. $P_f=110-111^\circ\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}): 1120, 1100(C-O)

EM(FAB⁺): 577(MH⁺, 100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6$	66,64	6,99	9,71
Encontrado	66,63	6,94	9,45

^{13}C -RMN (ver Tabla 12)

^1H -RMN (ver Tabla 13)

Por otra parte, de las fracciones con $R_f=0,5$ [acetona/cloroformo/n-hexano v/v 2:1:4 (7 desarrollos)] se obtienen 0,31 g (8%) del compuesto **18''**, resultante de otro proceso de ciclación 2:2, como un aceite transparente.

IR (film, cm^{-1}): 2850(CH); 1130, 1080(C-O)

EM(FAB⁺): 577(MH⁺, 92); 183(100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	64,63	7,12	9,42
Encontrado	64,71	7,08	9,55

^{13}C -RMN (ver Tabla 12)

^1H -RMN (ver Tabla 13)

37(38),39(40),41(42)-tribencil-3,6,9,15,18,21,27,30,33-nonaoxa-37,38,39,40, 41,42-hexaazatetraciclo[33.2.1.2^{11,13}.2^{23,25}]dotetraconta-1(38),13(40), 25(42),11,23,35-hexaeno (19)

De las fracciones con $R_f=0,4$ [acetona/cloroformo/hexano v/v 2:1:4 (7 desarrollos)] se obtienen 0,314 g (3%) del macrociclo **19**, resultado del proceso de ciclación 3:3, como un aceite cromatográficamente puro.

IR (KBr, cm^{-1}): 1130, 1080(C-O)

EM(FAB⁺): 865(MH⁺, 39), 183(100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_9 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	62,73	7,23	9,14
Encontrado	62,98	7,54	9,13

^{13}C -RMN (ver Tabla 12)

^1H -RMN (ver Tabla 13)

30(31),32(33)-dibencil-1,29-dihidroxi-3,6,12,15,18,24,27-heptaoxa-30,31,32,33-tetraazabicyclo[2⁸,10,2²⁰,2²]tritiaconta-10(31),22(33),8,20-tetraeno (22)

Finalmente, de las fracciones con $R_f=0,2$ [acetona/cloroformo/n-hexano v/v 2:1:4 (7 desarrollos)] se aislan 0,72 g (15%) del producto acíclico **22** como un aceite transparente, cromatográficamente puro.

IR (film, cm^{-1}): 3300(ancha, OH); 1130, 1080(C-O)

EM(FAB⁺): 683(MH⁺,14); 183(100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_9 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$...	62,50	7,43	8,09
Encontrado	62,52	7,23	8,14

^{13}C -RMN (δ ,ppm, CDCl_3): 148,6 , 148,5 , 148,4 , 148,3(C_3); 139,5, 139,4(C_5);
 136,9($\text{C}_{2'}$); 128,4($\text{C}_{4'}$); 127,4($\text{C}_{5'}$); 126,9,
 126,8($\text{C}_{3'}$) 106,9 , 106,4(C_4); 72,4(C_γ); 70,4($\text{C}_{\beta,\beta'}$); 69,5(C_α);
 69,2($\text{C}_{\alpha'}$); 66,7 , 66,6($\text{H}_2\text{C}-\text{C}_3$); 63,1($\text{H}_2\text{C}-\text{C}_5$)
 61,5(C_γ); 53,3($\text{C}_{1'}$)

^1H -RMN (δ , ppm, CDCl_3): 7,19(m, 6H, HC_3 , 5'); 7,04(m, 4H, HC_4); 6,25, 6,24, 6,21(s, s, s, 2H, HC_4); 5,30, 5,27(s, s, 4H, H_2C_1); 4,51, 4,50, 4,49(s, s, s, 4H, H_2C_3); 4,37, 4,34(s, s, H_2C_5); 3,59, 3,47(m, 20H, $\text{H}_2\text{C-O}$); 3,39(m, 4H, H_2COH); 2,3*(m. ancho, 2H, OH)

* Desaparece por intercambio con D_2O

2.2.2.- REACCION DE DESBENCILACION.

25(26),27(28)-H,H-3,6,9,15,18,21-hexaoxa-25,26,27,28-tetraazatriciclo [21.2.1.2^{11,13}]octacosa-1(26),13(28),11,23-tetraeno (23)

a) DESBENCILACION DEL COMPUESTO **18'**.

Sobre una suspensión de 0,531 g (0,92 mmol) del macrociclo dímero **18'** en 50 ml de amoníaco líquido se adicionan pequeñas porciones de sodio metálico hasta conseguir que el color azul intenso se mantenga durante 20 minutos.

Finalizada la reacción se adiciona cuidadosamente cloruro amónico sólido hasta conseguir la decoloración total y a continuación se evapora el amoníaco, primero a presión atmosférica y posteriormente a vacío. El sólido obtenido se extrae con acetona a ebullición durante 12 horas.

La eliminación del disolvente a presión reducida permite la obtención de un semisólido color marrón oscuro. Cuando se añade acetona fría se observa la precipitación de un sólido blanco cristalino cromatográficamente puro, con $R_f=0,5$ (metanol/cloroformo v/v 1:20) que se recrystaliza de acetona. Se obtuvieron 0,25 g (70%) del macrociclo **23**. $P_f=105-106^\circ\text{C}$ (acetona).

b) DESBENCILACION DEL COMPUESTO **18''**.

El método experimental seguido en este caso presenta una modificación respecto al anterior. El macrociclo **18''** es un producto obtenido en forma de aceite denso, y por tanto es necesario condensar el amoníaco sobre el producto previamente introducido en el matraz de reacción.

A partir de 0,257 g (0,45 mmol) del corona bencilado se obtienen, siguiendo el mismo método de aislamiento, 76 mg (43%) del macrociclo **23**.

IR (KBr, cm^{-1}): 3100(NH); 1140, 1100(C-O)

EM(FAB⁺): 397(MH⁺,100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$	51,05	7,37	13,23
Encontrado	50,79	7,19	13,08

^{13}C -RMN(δ ,ppm):

a) DMSO- d_6 : 148,9^a(C₃); 139,9^a(C₅); 104,2(C₄); 69,8(C _{β , β'});

68,9(C _{α , α'}); 65,9^a[H₂C-C(3)]; 62,9^a[H₂C-C(5)]

b) Metanol- d_4 : 149,0^a(C₃); 140,3^a(C₅); 104,2(C₄); 69,7(C _{β , β'});

68,9(C _{α , α'}); 65,9^a[H₂C-C(3)]; 62,7^a[H₂C-C(5)]

^1H -RMN (δ ,ppm)

a) DMSO- d_6 : 12,67^b(NH,2H); 6,15(s,2H,H₂C₄); 4,39^a(8H,H₂C_{3,5});

3,50(s,16H,H₂C _{α , β})

b) Metanol- d_4 : 6,44(s,2H,H₂C₄); 4,73^a(8H,H₂C_{3,5});

3,82(s,16H,H₂C _{α , β})

a) señal ancha

b) señal ancha que desaparece por tratamiento con D₂O.

3.- SINTETIS DE AZACORONANDOS DE PIRAZOL 3,5-DISUSTITUIDO.

3.1.- Síntesis de azaésteres de 1-metilpirazol 3,5-disustituído.

Siguiendo el método general, descrito anteriormente, sobre una suspensión formada por 2,6 g (15,5 mmol) de cloruro de cesio en 365 ml de benceno anhidro se adicionan 3,2 g (15,5 mmol) del dicloruro del ácido 1-metilpirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) disueltos en 155 ml del mismo disolvente y una disolución compuesta por 1,84 g (15,5 mmol) de N-metil-dietanolamina y 4,69 g (6,46 ml, 46,5 mmol) de trietilamina, ambos disueltos en otros 155 ml de benceno anhidro.

Terminada la reacción se separa el hidrocloreto de trietilamina formado y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 4,5 g de un sirupe a partir del cual, por tratamiento con acetona, precipitan 0,8 g de un sólido blanco que se separa por filtración. El análisis cromatográfico del sólido precipitado reveló la existencia de 2 compuestos de $R_f=0,54$ y $0,45$ (acetona/cloroformo v/v 4:1).

El filtrado se lleva a sequedad y el residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice a presión, eluyendo con mezclas de acetona/cloroformo de polaridad creciente. Tras eliminar el disolvente en las fracciones con R_f superior, se obtuvieron otros 0,11 g de otro sólido blanco de igual composición al aislado anteriormente.

La separación final de estos compuestos se consiguió mediante sucesivos desarrollos en cromatografía de placa fina preparativa utilizando como eluyente una mezcla de acetona/cloroformo (v/v 4:1).

Los espectros de masas FAB^+ correspondientes a las dos muestras, indicaron que ambos sólidos corresponden a compuestos de carácter dímero resultantes de procesos de ciclación 2:2, como lo demuestra la aparición de los correspondientes iones moleculares protonados ($MH^+=507$).

6,18,25(26),27(28)-tetrametil-3,9,15,21-tetraoxa-6,18,25,26,27,28-hexaaza triciclo[21.2.1.2^{11,13}]octacosa-1(26),13(28),11,23-tetraen-2,10,14,22-tetraona (24).

A partir de las fracciones con $R_f=0,54$ se obtuvieron 0,20 g (8%) del macrociclo dímero **24'** como un sólido blanco cromatográficamente puro.

$P_f= 202-204^\circ C$

IR (KBr, cm^{-1}): 1720, 1740(C=O)

EM(FAB⁺): 507(MH⁺,22)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₈	52,17	5,96	16,59
Encontrado	52,00	6,10	16,55

¹³C-RMN (ver Tabla 14)

¹H-RMN (ver Tabla 15)

Por otra parte, a partir de las fracciones con R_f=0,45 se aislaron 0,32 g (15%) del corona isómero **24''** como un sólido blanco.

Pf= 182-184°C

IR (KBr, cm⁻¹): 1720, 1740(C=O)

EM(FAB⁺): 507(MH⁺,100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₈	52,16	5,96	16,59
Encontrado	51,81	5,88	16,28

¹³C-RMN (ver Tabla 14)

¹H-RMN (ver Tabla 15)

6,18,30,37(38),39(40),41(42)-hexametil-3,9,15,21,27,33-hexaoxa-6,18,30,37,38,39,40,41,42-nonaazatetraciclo[33.2.1.2^{11,13}.2^{23,25}]-dotetraconta-1(38),13(40),25(42),11,23,35-hexaen-2,10,14,22,26,34-hexaona (25)

A partir de las fracciones con R_f=0,3 (acetona/cloroformo v/v 4:1) se obtienen 80 mg (2%) del compuesto resultante de la ciclación 3:3 ("trímero") como un sirupe cromatográficamente puro.

IR (KBr, cm⁻¹): 3400(H₂O); 1720(C=O)

EM(FAB⁺): 760(MH⁺,100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para C ₃₃ H ₄₅ N ₉ O ₁₂ ·H ₂ O	50,96	6,09	16,20

Encontrado 50,94 5,85 16,38

^{13}C -RMN (ver Tabla 14)

^1H -RMN (ver Tabla 15)

6,18,30,42,54,61(62),63(64),65(66),67(68),69(70)-decametil-3,9,15,21,27,33,39,45,51,57-decaoxa-6,18,30,42,54,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70-penta decaazahexaciclo[57.2.1.2^{11,13}.2^{23,25}.2^{35,37}.2^{47,49}]heptaconta-1(62),13(64)25(66),37(68),49(70),11,23,35,47,59-decaen-2,10,14,22,26,34,38,46,50,58-decaona (26).

Por eliminación del disolvente en las fracciones de $R_f=0,1$ (acetona/cloroformo v/v 4:1) se obtienen 50 mg (1%) del producto resultante de la ciclación 5:5 ("pentámero") como un aceite cromatográficamente puro.

IR (KBr, cm^{-1}): 1720(C=O)

EM(FAB⁺): 1266 (MH⁺,90)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{55}\text{H}_{75}\text{N}_{15}\text{O}_{20}\cdot\text{H}_2\text{O}$	51,43	6,04	16,35
Encontrado	51,26	6,05	16,05
^{13}C -RMN (ver Tabla 14)			
^1H -RMN (ver Tabla 15)			

3.2.- Síntesis de azaéteres de 1H-pirazol 3,5-disustituído.

3.2.1.- SINTESIS DE LOS PRECURSORES BENCILADOS.

Siguiendo un método similar al descrito anteriormente para la síntesis de macrociclos de 1-bencilpirazol 3,5-disustituído de tipo poliéter, a partir de 4,9 g (14,2 mmol) de 3,5-bis(hidroximetil)pirazol (**25**); 1,85 g (15,62 mmol) de N-metil-dietanolamina y 0,93 g (31,24 mmol) de hidruro sódico (80% en peso), en condiciones de alta dilución y en presencia de cloruro de cesio,

conduce a la formación de un sirupe cuyo análisis mediante cromatografía analítica de placa fina [AcOEt/EtOH/NH₄OH v/v 15:1:0,1 (4 desarrollos)] revela que está formado por una compleja mezcla de compuestos.

La separación de los diferentes componentes de la mezcla se intentó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión, empleando mezclas de acetato de etilo/etanol/hidróxido amónico de polaridad creciente.

Al eliminar el disolvente en las fracciones que contenían mezclas de compuestos con R_f inferiores a 0,6 se observó que contenían grandes cantidades de acetamida, como consecuencia de la reacción entre acetato de etilo y amoníaco, ambos presentes en la mezcla eluyente. Se supone que la formación de este compuesto tiene lugar debido a los largos períodos de tiempo que exige la separación de los productos resultantes de las reacciones de ciclación y su presencia fue confirmada a partir de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón de las diferentes fracciones obtenidas, así como por su punto de fusión, cuando fue obtenida en forma pura (P_f=80-81°C). La presencia de este subproducto en las fracciones con R_f bajo sólo ha permitido la separación e identificación del componente con R_f=0,6.

25(26),27(28)-dibencil-6,18-dimetil-3,9,15,21-tetraoxa-6,18,25,26,27,28-hexaazatriciclo[21.2.1.2^{11,13}]octacosa-1(26),13(28),11,23-tetraeno (27)

A partir de las fracciones con R_f=0,6 (acetato de etilo/etanol/hidróxido amónico v/v 7:1:0,1; 3 desarrollos) se obtienen 0,627 g (15%) del macrociclo **27** como un semisólido blanquecino.

IR (film, cm⁻¹): 1130, 1090 (C-O)

EM(FAB⁺): 603 (MH⁺, 100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para C ₃₄ H ₄₆ N ₆ O ₄	67,77	7,64	13,95
Encontrado	67,37	7,73	14,08
¹³ C-RMN (δ, ppm, CDCl ₃): 148,7(C ₃); 139,9(C ₅); 137,0(C ₂); 128,5(C ₄)			
127,4(C ₅); 126,8(C ₃); 106,6(C ₄); 67,8 , 67,7			

(H₂C_{α,α'}); 66,7(H₂C-C₃), 62,8(H₂C-C₅);
56,7, 56,3(H₂C_{β,β'}); 53,2(C₁); 43,3(NCH₃)

¹H-RMN (δ,ppm,CDCl₃): 7,20(m, 8H, H_{C_{3,5}}); 7,04(m, 4H, H_{C₄}); 6,17
(s, 2H, H_{C₄}); 5,27(s, 4H, H₂C₁); 4,44(s, 4H, H₂C₃);
4,32(s, 4H, H₂C₅); 3,48(t, 4H, H₂C_α, 5Hz); 3,36
(t, 4H, H₂C_{α'}, 5Hz); 2,57(t, 4H, H₂C_β, 5Hz); 2,48
(t, 4H, H₂C_{β'}, 5Hz); 2,19(s, 6H, NCH₃)

3.2.2.- REACCION DE DESBENCILACION.

Siguiendo el método descrito anteriormente para la síntesis de coronandos de 1H-pirazol-3,5-disustituído de tipo poliéter, la reacción del macrociclo **27** con sodio en amoníaco líquido conduce a una compleja mezcla de compuestos a partir de la cual no fue posible el aislamiento de ninguno de ellos en estado puro, debido a las grandes dificultades que surgieron por el empleo de mezclas cromatográficas de carácter básico.

4.-SINTESIS DE PODANDOS DE 1H-PIRAZOL 3,5-DISUSTITUIDO PORTADORES DE ESLABONES DE 2-HIDROXIMETILPIRIDINA.

El diéster acíclico **28** ha sido obtenido siguiendo las dos rutas sintéticas descritas anteriormente para los podandos de 1H-pirazol **7** y **8**.

1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de 2'-metilpiridilo (28).

- METODO A.

La reacción de 3 g (17,2 mmol) del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**2a**), 8,35 g (51,6 mmol) de carbonildiimidazol y 3,75 g (3,31 ml, 34,4 mmol) de 2-hidroximetilpiridina, conduce a un bruto de reacción a partir del cual,

mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (acetona/cloroformo v/v 4:1, $R_f=0,4$) se aislan 2 g (34%) del podando **28** como un sólido blanco que recristaliza de acetato de etilo.

- METODO B.

A partir de 1,83 g (9,5 mmol) del dicloruro de ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**), 2,07 g (1,83 ml, 19 mmol) de 2-hidroximetil-piridina y 1,91 g (2,62 ml, 19 mmol) de trietilamina se obtuvieron 2,33 g (73%) del producto **28**. $P_f=155-157^{\circ}\text{C}$ (AcOEt). $R_f=0,4$ (acetona/cloroformo v/v 4:1).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400(NH); 1740,1720(C-O); 1210,1150(C-O)

EM(IE): 338(M^+ ,9); 294(41); 231(37); 203(76); 108(100)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$	60,35	4,17	16,55
Encontrado	59,98	4,33	16,66

^{13}C -RMN (δ ,ppm,DMSO- d_6): 159,2($\text{OC}_{3,5}$); 154,9(C_2'); 148,9(C_6'); 138,7*
($\text{C}_{3,5}$); 136,7(C_4'); 122,8(C_3'); 121,4(C_5');
111,3(C_4); 66,5(C_α)

* Señal ancha

^1H -RMN (δ ,ppm,DMSO- d_6): 14,81**(ancha,1H,NH); 8,55(dd,2H, HC_6'); 7,83
(td,2H, HC_4'); 7,52(dd,2H, HC_3'); 7,39(s,1H, HC_4);
7,35(m,2H, HC_5'); 5,41(s,4H, $\text{H}_2\text{C}_\alpha$)

** Desaparece por intercambio con D_2O

5.- ESTUDIO MEDIANTE ^{13}C -RMN DE LA FORMACION DE COMPLEJOS MONO Y DINUCLEARES.

5.1.- Formación de complejos mononucleares en medio neutro.

Procedimiento general.

Sobre 0,022 mmol de cloruro de cinc anhidro se adicionan 0,2 ml de dimetilsulfóxido hexadeuterado y se calienta hasta conseguir solubilizar completamente la sal. A continuación se deja alcanzar la temperatura ambiente y se adiciona una disolución de 0,022 mmol del correspondiente ligando de 1H -pirazol-3,5-disustituído disueltos en 0,3 ml de DMSO- d_6 . La disolución obtenida se mantiene durante 30 minutos a temperatura ambiente y se filtra dentro de un tubo de RMN a través de un algodón, registrándose a continuación los espectros de ^{13}C -RMN.

Bis(3,5-dicetopirazolo)26-corona-10 (10)

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, la muestra se preparó a partir de 3,0 mg (0,022 mmol) de cloruro de cinc anhidro y 10 mg (0,022 mmol) del tetraéster corona **10**.

Bis(3,5-dimetilenpirazolo)26-corona-10 (23)

De manera similar, el ensayo de complejación llevado a cabo con el poliéter corona **23** se realizó a partir de 10 mg (0,025 mmol) de macrociclo y 3,4 mg (0,025 mmol) de cloruro de cinc anhidro, empleando como en el caso anterior un volumen total de 0,5 ml de DMSO- d_6 .

1H -pirazol-3,5-dicarboxilato de 2'-metilpiridinio (28).

En el estudio realizado sobre el podando de pirazol y piridina **28** se utilizaron 10 mg (0,029 mmol) de ligando y 3,9 mg (0,029 mmol) de cloruro de cinc anhidro, en un volumen total de 0,5 ml de DMSO-d₆.

5.2.- Formación de complejos binucleares en medio básico.

5.2.1.- DESPROTONACION DEL ANILLO DE PIRAZOL.

MÉTODO 1. POR ADICION DE HIDROXIDO SODICO.

Procedimiento general.

Se disuelven 0,044 mmol de hidróxido sódico en 0,05 ml de agua deuterada. Sobre la disolución obtenida se añade lentamente y a temperatura ambiente una disolución de 0,022 mmol del macrociclo dímero de 1H-pirazol-3,5-disustituído disueltos en 0,45 ml de DMSO-d₆, observándose un ligero calentamiento de la disolución formada. Una vez que la disolución ha recuperado la temperatura ambiente se filtra dentro en un tubo de RMN a través de un algodón y se registran los espectros de ¹³C-RMN.

Sal disódica del Bis(3,5-dicetopirazolo)26-corona-10 (L²-2Na⁺)

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el ensayo de formación del dipirazolato sódico [L]²-2Na⁺ se llevó a cabo a partir de 1,76 mg (0,044 mmol) de hidróxido sódico y 10 mg (0,022 mmol) del tetraéter corona **10**.

Sal disódica del Bis(3,5-dimetilenpirazolo)26-corona-10 (L'²-2Na⁺)

a) Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el ensayo de formación del dipirazolato [L']²-2Na⁺ se realizó a partir de 10 mg (0,025 mmol) del poliéter corona **23** y 2 mg (0,05 mmol) de hidróxido sódico.

b) En este caso se ha llevado a cabo un ensayo alternativo adicionando 2 mg (0,05 mmol) de hidróxido sódico sobre una disolución de 10 mg (0,025 mmol) del poliéter corona **23** en 0,5 ml de metanol tetradeuterado, calentando a continuación hasta conseguir la disolución completa de la base.

MÉTODO 2. POR ADICION DE BASES ORGANICAS.

En el caso del macrociclo dímero de tipo éster **10** se llevó a cabo un ensayo alternativo adicionando 0,044 mmol de trietilamina o butilamina disueltos en 0,25 ml de DMSO-d₆ sobre una disolución de 10 mg (0,022 mmol) del tetraéster corona **10** disueltos en otros 0,25 ml de DMSO-d₆.

5.2.2.- COMPLEJACION CON Zn²⁺.

A partir del dipirazolato sódico del bis(3,5-dicetopirazolo)26-corona-10

Sobre 6 mg (0,044 mmol) de cloruro de cinc anhidro se adicionan 0,15 ml de dimetilsulfóxido hexadeuterado y se calienta hasta conseguir la disolución completa de la sal. Se deja alcanzar la temperatura ambiente y se añade una disolución de la sal disódica del tetraéster corona **10** (L²-2Na⁺), preparada a partir de 1,76 mg (0,044 mmol) de NaOH disueltos en 0,05 ml de D₂O y 10 mg (0,022 mmol) de **10** en 0,3 ml de DMSO-d₆. Se filtra la disolución obtenida dentro de un tubo de RMN a través de un algodón y se registra el espectro de ¹³C-RMN.

A partir del dipirazolato sódico del bis(3,5-dimetilenpirazolo)26-corona-10

Siguiendo un método similar al descrito anteriormente, el estudio de la formación del complejo binuclear de Zn²⁺ a partir del dipirazolato de sodio [L']²-2Na⁺ se ha llevado a cabo a partir de 6,8 mg (0,05 mmol) de cloruro de cinc anhidro, 2 mg (0,05 mmol) de hidróxido sódico y 10 mg (0,025 mmol) del poliéter corona **23**.

6.- FORMACION DE COMPLEJOS BINUCLEARES DE COBRE.

A partir del dipirazolato sódico del bis(3,5-dimetilpirazolo)26-corona-10

La adición de 15,71 mg (0,05 mmoles) de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{BF}_4$ sobre una disolución de 10 mg (0,025 mmol) del dipirazolato de sodio del políéter corona **23** ($\text{L}'^2\text{-2Na}^+$) en CD_3OD y bajo atmósfera de argon provoca la precipitación de 6 mg de un sólido color verde claro que después de ser lavado exhaustivamente con metanol anhidro y secado a vacío presentó un $\text{Pf}=193\text{-}195^\circ\text{C}$.

EM(FAB⁺): 785(M+1, 2%), 784(M⁺, 1%); 754(2%); 713(1%); 672(2%);
641(2%); 623(1%); 605(1%); 523(5%); 459(36%); 419(100);
397(85%); 322(85%)

A partir del dipirazolato sódico del bis(3,5-dicetopirazolo)26-corona-10

Se disuelven 6,1 mg (0,154 mmol) de hidróxido sódico en 0,15 ml de agua destilada. A continuación se añaden 35 mg (0,077 mmol) del tetraéster corona **10** disueltos en 1 ml de dimetilsulfóxido, observándose un ligero calentamiento de la mezcla. Se deja alcanzar la temperatura ambiente y se adicionan 57 mg (0,154 mmol) de perclorato de cobre hexahidratado disueltos en 0,5 ml de dimetilsulfóxido. A medida que avanza la adición se observa la aparición de una coloración azul intenso diferente de la que presentaba la disolución de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ original. Se mantiene la reacción en estas condiciones durante 24 h al cabo de las cuales se añade benceno hasta observar la aparición de una turbidez persistente. A continuación se introduce en el refrigerador y al cabo de 24 h han precipitado 14 mg de un sólido azul claro que se separa por filtración. Se concentra la disolución y se vuelve a añadir más benceno, precipitando otro sólido de color verde oscuro diferente del anterior cuya identificación no ha sido posible dada la mínima cantidad de producto obtenida. El sólido azul precipitado en primer lugar presenta un $\text{Pf}>300^\circ\text{C}$ y se han obtenido tanto su

análisis elemental como su espectro de masas mediante espectrometría de masas FAB⁺.

EM(FAB⁺): 1472(M+2, 1%); 1155(9%); 577(8%); 453(33%); 154(100);
137(73%)

Análisis elemental	C	H	N
Calculado para $C_{36}H_{37}N_8O_{33}Cl_3Cu_4 \dots$ $\cdot 8C_2H_6SO \cdot 4H_2O$	28,81	4,32	5,17
Encontrado	28,77	3,95	4,89

CONCLUSIONES

Como resultado de este trabajo se han sintetizado poliésteres y poliéteres corona contruidos con eslabones heteroaromáticos de pirazol-3,5-disustituído y cadenas de dietilenglicol, así como una serie de ligandos acíclicos de 1H-pirazol-3,5-disustituído con uniones de tipo éster. Se han estudiado las propiedades ácido-base de los ligandos protón ionizables obtenidos mediante la determinación de los valores de pK_a para la desprotonación del anillo de 1H-pirazol así como su capacidad de complejación frente al ion Zn^{2+} , tanto en medio neutro (complejos de monohaptopirazol) como en medio básico (complejos de 1,2-dihaptopirazolato).

Asimismo, se ha llevado a cabo un estudio de las estructuras cristalinas de macrociclos dímeros de 1H-pirazol-3,5-disustituído mediante técnicas de difracción de rayos X y ^{13}C -RMN en estado sólido.

Se han obtenido azaésteres y azaéteres corona de 1-metil y 1-bencilpirazol-3,5-disustituído, respectivamente, habiéndose estudiado el diferente comportamiento que presentan los azaésteres corona de carácter dímero como complejantes de urea, en función de la disposición relativa de los grupos metilo unidos al anillo de pirazol.

Finalmente se ha iniciado el estudio de complejos binucleares de Cu^+ y Cu^{2+} en estado sólido.

A continuación se resumen los aspectos más importantes y las conclusiones obtenidas de este trabajo.

1) Se han introducido dos interesantes modificaciones en la síntesis de derivados del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico, precursores inmediatos de los coronas de tipo poliéster-poliéter:

1.a) La reacción de propiolato de etilo y diazoacetato de etilo conduce a la formación del dietiléster del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**1a**) en un sólo paso y con rendimiento del 94%.

1.b) Se ha obtenido el dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) en estado puro con un 93% de rendimiento, mediante la reacción

del diácido **2a** con cloruro de tionilo a 140°C, empleando grandes volúmenes de disolvente (aproximadamente 250 ml de cloruro de tionilo por gramo de diácido) y cortos tiempos de reacción (máximo 2 horas). En estas condiciones se evitan las reacciones secundarias de dimerización observadas en trabajos previos.

2) Se han estudiado las condiciones de formación de uniones de tipo éster en derivados de 1H-pirazol-3,5-disustituído. Para ello se han sintetizado una serie de ligandos acíclicos siguiendo dos rutas alternativas:

2.a) Por reacción del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**2a**) con los monometil y monotetrahidropiranyl-éteres del dietilenglicol, utilizando carbonildiimidazol como agente activante del grupo carboxilo. Siguiendo este método se han sintetizado los podandos **7** y **8** con rendimientos del 75% y 80%, respectivamente.

2.b) Mediante la reacción del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) con los mismos derivados de dietilenglicol, en presencia de trietilamina como aceptor de hidrógeno. De esta forma se han obtenido los podandos **7** y **8** con rendimientos del 80% y 70%, respectivamente.

2.c) La síntesis del podando **9**, portador de dos grupos hidroxilo terminales se ha llevado a cabo por reacción del tetrahidropiranyl derivado **8** con tosilato de piridinio en una mezcla etanol/agua (v/v 5:1) con un 75% de rendimiento. La utilización de otros agentes ácidos descritos en la bibliografía no ha ofrecido resultados positivos.

2.d) Si bien la utilización del carbonildiimidazol permite obtener ésteres acíclicos de 1H-pirazol-3,5-disustituído con buenos rendimientos, este método no es adecuado para llevar a cabo reacciones de ciclación.

3) La difícil síntesis de poliésteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído se ha intentado siguiendo cuatro rutas alternativas.

3.a) Por ciclación directa a partir del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) en condiciones de alta dilución, empleando cloruro de cesio como "template" y trietilamina como aceptor de hidrácido. A partir de estos ensayos se ha comprobado que la presencia de diferentes cantidades de trietilamina no afecta apreciablemente a los bajos rendimientos con que se obtienen los macrociclos dímero y trímero. Cuando la reacción se lleva a cabo en relación molar **3a**:TEA=1:2 se aísla únicamente el macrociclo dímero **10** con un 3% de rendimiento, mientras que si la relación es 1:4, además del compuesto **10**(2%), se obtiene el macrociclo trímero **11** trihidratado y complejado con una unidad de cloruro de cesio con un 8% de rendimiento.

Teniendo en cuenta estos resultados cabe suponer que los bajos rendimientos obtenidos en relación a los observados en la síntesis de macrociclos análogos con cadenas de tetraetilenglicol, no son debidos a un posible proceso de desprotonación del anillo de pirazol en presencia de una base orgánica fuerte, sino a la disminución del número de eslabones de la cadena de diol, lo que sin duda favorece las reacciones de polimerización lineal respecto a las de ciclación.

3.b) Empleando óxido de di(n-butil)estaño. La reacción del dicloruro del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**3a**) con el estannoxano previamente sintetizado por condensación de dietilenglicol y óxido de di(n-butil)estaño conduce a la formación del macrociclo dímero **10** con un 20% de rendimiento.

3.c) La síntesis del hidroxiderivado **9** ha abierto nuevas vías de síntesis de macrociclos de 1H-pirazol 3,5-disustituído. La reacción del dicloruro **3a** con el podando **9**, llevado a cabo en condiciones de alta dilución, empleando trietilamina como aceptor de hidrácido y bajo el

efecto catalítico del cloruro de cesio, conduce a la obtención del macrociclo dímero **10** con un 10% de rendimiento.

3.d) Vía desbencilación de poliésteres corona de 1-bencilpirazol-3,5-disustituído. La reacción del dicloruro del ácido 1-bencilpirazol-3,5-dicarboxílico (**3c**) y dietilenglicol, llevada a cabo en condiciones de alta dilución, utilizando trietilamina como aceptor de HCl y cloruro de cesio como "template" conduce a la obtención de los macrociclos **12** (dímero, 20%), **13**(trímero, 6%), **14**(tetrámero, 4%), además del compuesto de cadena abierta **15**(3%).

La reacción del macrociclo dímero de 1-bencilpirazol-3,5-disustituído **12** con tricloruro de aluminio, en benceno a reflujo, conduce a la formación del tetraéster corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído **10** con un 10% de rendimiento.

3.e) Mediante el estudio de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de los macrociclos **10** y **11** se ha comprobado la existencia de un equilibrio tautomérico en disolución de DMSO- d_6 . Los desplazamientos químicos observados en ^1H -RMN para el protón tautomérico N(1)H ($\approx 14,5$ ppm) son congruentes con la existencia de interacciones interanulares mediante puentes de hidrógeno de tipo N(1)H \cdots N(2) entre anillos de 1H-pirazol orientados hacia el interior de la cavidad macrocíclica

4) La síntesis de poliéteres corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído se ha llevado a cabo mediante desbencilación de los correspondientes macrociclos 1-bencil sustituidos con sodio en amoníaco líquido.

4.a) La reacción de 1-bencil-3,5-bis(bromometil)pirazol (**17**) con la sal disódica del dietilenglicol, llevada a cabo en condiciones de alta dilución y en presencia de cloruro de cesio, conduce a la obtención de los coronas **18** (dímero, 18%) y **19**(trímero, 8%), además del compuesto de cadena abierta **20**(15%).

4.b) Mediante el análisis de los datos analíticos y espectroscópicos se ha comprobado que el macrociclo **18** corresponde en realidad a una mezcla de dos isómeros **18'** y **18''**, cuya formación ha sido atribuida a la diferente disposición espacial ("cis" o "trans") que los grupos bencilo unidos a los anillos de pirazol pueden adoptar dentro de la cavidad macrocíclica. A partir del estudio de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN se ha comprobado que el macrociclo **18'** presenta una estructura simétrica, habiéndose asignado una disposición de tipo "trans" para los grupos bencilo.

4.c) Por tratamiento de los isómeros **18'** y **18''** con sodio en amoníaco líquido, se obtiene el macrociclo dímero protón ionizable de tipo poliéter **23** con rendimientos del 70% y 43%, respectivamente. El bajo rendimiento con que transcurre la desbencilación del corona **18''** ha sido atribuido a las propiedades físicas de este compuesto ya que mientras su isómero **18'** es un sólido que forma una suspensión homogénea en amoníaco líquido, este compuesto es un aceite muy denso que no permite un buen contacto con el disolvente.

4.d) Mediante el análisis de los espectros de RMN del poliéter corona **23** se ha comprobado la existencia de señales anchas para las parejas de carbonos C(3),C(5) y H_2C -C(3), H_2C -C(5), lo que evidencia la existencia de un equilibrio prototrópico entre las posiciones N(1) y N(2) de los anillos de pirazol. Por otra parte, presencia de señales bien diferenciadas para los carbonos C(3) y C(5), así como para los CO -C(3) y CO -C(5) parece indicar que en este caso el equilibrio tautomérico es mucho más lento que en el tetraéster corona **10**.

5) Se ha llevado a cabo la síntesis de azacoronandos de pirazol-3,5-disustituído.

5.a) La preparación de azaésteres corona de 1-metilpirazol-3,5-disustituído se ha conseguido mediante la reacción del dicloruro del ácido 1-metilpirazol-3,5-dicarboxílico (**3b**) con N-metildietanolamina, en condiciones de alta dilución, utilizando trietilamina como aceptor de HCl y bajo el efecto catalítico del cloruro de cesio. De esta forma se han obtenido los coronas **24**(dímero, 23%), **25**(trímero, 2%) y **26**(pentámero, 1%).

5.b) A partir del análisis de sus datos analíticos y espectroscópicos se ha podido comprobar que el macrociclo **24** también corresponde en realidad a una mezcla de dos isómeros **24'** y **24''**, los cuales fueron separados mediante cromatografía de placa fina preparativa con rendimientos del 8% y 15%, respectivamente.

5.c) El estudio de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN ha permitido establecer la disposición relativa de los grupos metilo unidos al anillo de pirazol, habiéndose asignado al compuesto **24'** una estructura de tipo "trans" (alternada) y a su isómero **24''** otra de tipo "cis".

5.d) Se ha estudiado mediante ^1H -RMN la capacidad complejante de los macrociclos **24'** y **24''** frente a la molécula de urea en disolución de cloroformo deuterado y a temperatura ambiente. De los resultados obtenidos se deduce que el espectro del compuesto **24'** no se afecta notablemente en presencia de urea, mientras que en **24''** se aprecian importantes cambios tanto en los desplazamientos químicos como en la multiplicidad de las señales. Este hecho parece indicar la formación de un complejo [**24''**.urea] y confirma la asignación llevada a cabo en relación con la posición relativa de los sustituyentes en el anillo de pirazol, ya que mientras en el macrociclo **24''** la presencia de los dos grupos metilo en el mismo lado de la molécula permite disponer de una subcavidad capaz de alojar la molécula de urea, esta circunstancia no es posible en su isómero **24'**, en el que los grupos metilo están en posiciones alternadas.

5.e) La síntesis de azaéteres corona de 1-bencilpirazol-3,5-disustituído se ha intentado mediante la reacción del 1-bencil-3,5-bis(bromometil)pirazol (**17**) con la sal disódica de N-metildietanolamina, en condiciones de alta dilución y bajo el efecto catalítico del cloruro de cesio. Debido a reacciones secundarias en la mezcla eluyente empleada en la purificación mediante técnicas cromatográficas, sólo ha sido posible el aislamiento del macrociclo dímero **27** con un 15% de rendimiento.

5 f) Se ha intentado la síntesis del azaéter corona de 1H-pirazol-3,5-disustituído de 36 miembros por desbencilación del macrociclo **27** con sodio en amoníaco líquido. Si bien se comprobó la desaparición del producto de partida, no ha sido posible el aislamiento de ningún compuesto con el suficiente grado de pureza como para ser identificado inequívocamente.

6) Con el fin de estudiar las condiciones de formación de enlaces de tipo éster en azaderivados de 1H-pirazol-3,5-disustituído, se ha sintetizado el podando **28**, que porta dos unidades de 2-oxametilpiridina. Este compuesto ha sido preparado siguiendo los métodos de formación de enlaces de tipo éster descritos anteriormente en la síntesis de los podandos **7** y **8**.

6.a) La reacción del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico con 2-hidroximetilpiridina empleando carbonildiimidazol como activante del grupo carboxilo conduce a la formación el ligando acíclico **28** con un rendimiento del 34%.

6.b) Por otra parte, la síntesis a partir del dicloruro de ácido **3a** transcurre con un rendimiento sensiblemente superior (73%). El bajo rendimiento obtenido siguiendo el primero de los procedimientos descritos ha sido atribuido a un posible impedimento estérico entre los anillos de imidazol presentes en la imidazolida intermedia y la 2-hidroximetilpiridina.

7) Se han estudiado las estructuras en estado sólido de los coronas dímeros de 1H-pirazol-3,5-disustituído **10** y **23**, utilizando técnicas de ^{13}C -RMN en estado sólido y difracción de rayos X.

7.a) A partir de los espectros de ^{13}C -RMN en estado sólido del tetraéster corona **10** pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- Existencia de diferentes disposiciones espaciales del anillo de pirazol en relación a la cavidad macrocíclica. Este efecto se manifiesta en la aparición de tres señales diferentes para los grupos carbonilos $\text{CO-C}(3)$ y $\text{CO-C}(5)$ contiguos.

- En estado anhidro no existe equilibrio entre las formas tautómeras del pirazol, como lo demuestra la aparición de dos diferentes señales para los carbonos C(3) y C(5).

- En el espectro registrado después de exponer la muestra al aire durante 24h se observa un ensanchamiento de las señales correspondientes a los carbonos C(3) y C(5), que llegan incluso a confundirse con el ruido de fondo del espectro. Este hecho ha sido explicado teniendo en cuenta que tras un proceso de hidratación puede establecerse un proceso dinámico de intercambio protónico favorecido por la presencia de moléculas de agua de complejación.

7.b) El espectro de ^{13}C -RMN en estado sólido del poliéter corona **23** indica claramente la ausencia de tautomería en estado sólido, como lo demuestra la aparición de señales bien diferenciadas para los carbonos C(3) y C(5) del anillo de pirazol. Asimismo se observa que dentro de la red cristalina, los anillos de pirazol no son equivalentes, lo que provoca la aparición de una señal ancha para los carbonos C(3) y de dos para los C(5) y C(4).

7.c) El estudio de la estructura cristalina del macrociclo **23** mediante difracción de rayos X ha revelado los siguientes hechos:

- Los anillos de pirazol se encuentran orientados hacia el exterior de una cavidad macrocíclica con forma de pseudoelipse achatada, cuyos

ejes mayor y menor miden, respectivamente 9,57 y 4,11 Å, respectivamente.

- Presencia de moléculas de agua de cristalización situadas en canales de carácter hidrófilo formados por los anillos de 1H-pirazol. Cada molécula de agua interacciona con cuatro pirazoles pertenecientes a otros cuatro macrociclos mediante dos puentes de hidrógeno de tipo NH...O y otros dos de tipo N...HO.

- Como consecuencia de dicha interacción los átomos de hidrógeno tautómicos aparecen fijos a las posiciones N(1), impidiendo cualquier proceso de tautomería en estado sólido.

8) Se han estudiado las propiedades ácido-base de los ligandos protón ionizables sintetizados. Para ello se han determinado los valores de pK_a correspondientes al proceso de desprotonación del anillo de 1H-pirazol utilizando técnicas potenciométricas o espectrofotométricas. El empleo de una u otra técnica depende de la cantidad disponible y de la solubilidad de los ligandos a analizar en una mezcla metanol/H₂O (v/v 1:9).

8.a) La determinación potenciométrica de los valores de pK_a del dietiléster del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico y de los podandos protón ionizables **7**, **8**, **9** y **28** ha permitido establecer que la presencia de cadenas laterales con átomos electrodonadores disminuye los valores de pK_a . Este hecho es debido a interacciones mediante puentes de hidrógeno, con los átomos electrodonadores que forman parte de dichas cadenas o con moléculas de agua atrapadas entre ellas.

8.b) Se han determinado mediante métodos espectrofotométricos los valores de pK_a para los sucesivos procesos de desprotonación de los anillos de pirazol presentes en el tetraéster corona **10**. A partir de estos estudios se han obtenido los siguientes valores: $pK_{a1}=9,0$ y $pK_{a2}=10,86$

8.c) Como cabría esperar, la sustitución de los grupos carbonilo presentes en el ligando **10** por metilenos, trae consigo una importante disminución del carácter electroatractor y como consecuencia un notable aumento en el pK_a de desprotonación. Así, a partir de los estudios espectrofotométricos llevados a cabo sobre el poliéter corona **23** se han encontrado los siguientes valores: $pK_{a1}=12,5$ y $pK_{a2}=14,0$. Es importante señalar que la obtención del valor de pK_a correspondiente al segundo proceso de ionización se ha llevado a cabo utilizando funciones ácidas H_2^- , empleando altas concentraciones de hidróxido potásico.

Comparando estos datos con los obtenidos en el tetraéster corona **10** se comprueba que la eliminación de los grupos electroattractores tiene como consecuencia fundamental una importante disminución en la acidez de los anillos de 1H-pirazol.

9) Se ha estudiado mediante ^{13}C -RMN la formación de complejos mononucleares de Zn^{2+} en disolución de $DMSO-d_6$.

9.a) La adición de 1 equivalente de $ZnCl_2$ a una disolución de $DMSO-d_6$ del tetraéster corona **10** provoca la eliminación total del equilibrio tautómero presente en el ligando de partida por formación de un complejo mononuclear de Zn^{2+} de carácter asimétrico. La participación de los anillos de pirazol como ligandos monodentados a través de los nitrógenos sp^2 de tipo piridínico se manifiesta en las variaciones de δ que experimentan las parejas de carbonos C(3),C(5) y $\underline{C}O-C(3)$ y $\underline{C}O-C(5)$.

9.b) La adición de 1 equivalente de $ZnCl_2$ sobre una disolución de $DMSO-d_6$ del poliéter corona **23** no provoca cambios apreciables en el espectro del ligando libre, indicando que este macrociclo no forma un complejo estable con el ión Zn^{2+} .

9.c) En el caso del ligando acíclico de pirazol y piridina **28**, se ha comprobado que la adición de $ZnCl_2$ en relación molar 1:1 provoca cambios importantes en el espectro del ligando libre. A partir de las

variaciones de δ que experimentan tanto los carbonos del anillo de 1H-pirazol como los de los anillos de piridina se comprueba la formación de un complejo de estequiometría 2:2 en el que interaccionan de forma simultánea dos moléculas de ligando con dos iones Zn^{2+} .

10) Se ha estudiado la formación de complejos binucleares de Zn^{2+} a partir de los receptores macrocíclicos de 1H-pirazol-3,5-disustituído **10** y **23**. Los ensayos se han llevado a cabo en disolución de $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$ (v/v 9:1) por razones de solubilidad y en dos etapas:

- Formación de los correspondientes aniones pirazolato.
- Formación de complejos binucleares de Zn^{2+} .

10.a) Los espectros de ^{13}C -RMN de los coronas **10** y **23**, registrados en disolución de $\text{DMSO-d}_6/\text{H}_2\text{O}$ (v/v 9:1) y en presencia de dos equivalentes de hidróxido sódico revelan importantes cambios en las señales anchas afectadas por los procesos de intercambio protónico en los ligandos de partida, apareciendo como singletes finos y sin desdoblamientos. Este hecho, que es especialmente notorio en los carbonos C(3) y C(5) de ambos ciclos así como en los metilenos $\text{H}_2\text{C-C}(3)$ y $\text{H}_2\text{C-C}(5)$ presentes en el poliéter corona **23**, indica claramente la eliminación del equilibrio tautomérico por extracción del protón N(1)H y la formación de dipirazolatos de sodio de estructura simétrica. Por otra parte, a partir de los desplazamientos químicos correspondientes a los carbonos de la cavidad macrocíclica se deduce que los cationes Na^+ quedan atrapados en el interior de ésta. Por otra parte se ha estudiado la formación del dipirazolato de sodio $[\text{L}]^2\text{-2Na}^+$ por reacción del poliéter corona **23** con 2 equivalentes de hidróxido de sodio en disolución de metanol tetradeuterado. Como en los estudios anteriores se ha comprobado la eliminación del equilibrio tautomérico y la formación de una sal simétrica en la cual son equivalentes las posiciones 3 y 5 de los anillos de pirazol.

10.b) La adición de un exceso de hidróxido sódico provoca la hidrólisis de los grupos éster, manifestándose este hecho en la aparición de desplazamientos anormalmente altos tanto para los carbonos $\text{CO-C}(3,5)$ ($\delta=169,7$ ppm) como para los $\text{C}(3,5)$ ($\delta=147,7$ ppm). Por otra parte, los desplazamientos químicos de los carbonos de la cadena de oxaetileno coinciden con los descritos para el dietilenglicol.

10.c) La presencia de bases orgánicas fuertes como la trietilamina o *n*-butilamina provoca cambios en el espectro de ^{13}C -RMN del tetraéster corona **10** libre. En concreto, la adición de 2 equivalentes de *n*-butilamina a una disolución de DMSO-d_6 del macrociclo **10**, provoca cambios importantes en todas las señales, comprobándose por comparación con los desplazamientos químicos observados anteriormente en las sales disódicas la eliminación del equilibrio tautómero y la formación del anión pirazolato.

Por otra parte, en el espectro registrado después de adicionar dos equivalentes de trietilamina únicamente se observan cambios importantes en la señal ancha correspondiente a los carbonos $\text{C}(3)$ y $\text{C}(5)$, que aparece desapantallada 0,4 ppm respecto al ligando neutro y como un singlete fino situado a 138,9 ppm.

A partir de estos datos se deduce que la trietilamina debe interaccionar de forma simétrica con ambos pirazoles mediante formación de puentes de hidrógeno, mientras que la *n*-butilamina lleva a cabo la extracción de los protones tautoméricos y probablemente la formación de una disal de *n*-butilamonio en la que los dos iones quedan atrapados dentro de la cavidad macrocíclica formando puentes de hidrógeno con los dos anillos de pirazolato y el oxígeno central de la cadena, como lo demuestra el desapantallamiento sufrido por los metilenos $\text{H}_2\text{C}(\beta)$ ($\Delta\delta=0,8$ ppm).

10.d) Los espectros de ^{13}C -RMN registrados después de adicionar 2 equivalentes de ZnCl_2 sobre las sales disódicas de los coronas **10** y **23** en $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$ (v/v 9:1) indican claramente la formación de especies simétricas, en las cuales los cationes sodio han sido reemplazados por

iones Zn^{2+} . A partir de las variaciones de δ que experimentan los carbonos C(3) y C(5), en relación a las correspondientes sales disódicas, se deduce que la complejación tiene lugar de manera prioritaria a través de los átomos de nitrógeno sp^2 de los aniones pirazolato, que actúan como ligandos puente exobidentados.

11) Se ha estudiado la formación de complejos binucleares de Cu^+ y Cu^{2+} a partir de los receptores macrocíclicos **23** y **10**, respectivamente.

11.a) La adición de 2 equivalentes de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{BF}_4$ sobre el dipirazolato de sodio $[\text{L}']^2\text{-2Na}^+$, formado por reacción del poliéter corona **23** con 2 equivalentes de hidróxido de sodio en disolución de metanol tetradeuterado y bajo atmósfera de argón, provoca la formación de un sólido de color verde claro que presenta un punto de fusión $\text{Pf}=193\text{-}195^\circ\text{C}$. El espectro de masas, registrado mediante la técnica FAB^+ , corresponde a un complejo binuclear de cobre de fórmula $[\text{Cu}_2(\text{L}')(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.

11.b) La reacción de 2 equivalentes de perclorato de cobre(II) hexahidratado con el dipirazolato de sodio $[\text{L}]^2\text{-2Na}^+$, preparado por reacción del tetraéster corona **10** con 2 equivalentes de hidróxido de sodio en disolución de $\text{DMSO-d}_6/\text{H}_2\text{O}$ da lugar a una disolución de color azul intenso a partir de la cual, por tratamiento con benceno se aíslan dos sólidos. Uno de ellos, de color verde intenso ha sido obtenido en tan pequeña cantidad que no ha sido posible establecer su composición, mientras que el otro, de color azul claro ha sido estudiado a partir de sus datos analíticos y mediante espectrometría de masas.

El espectro de masas FAB^+ presenta como pico de mayor masa el correspondiente a un ion molecular de fórmula $[(\text{LCu}_2)_2(\text{ClO}_4)_3(\text{OH})]$, formado por asociación de dos complejos binucleares de fórmula LCu_2 , probablemente por mediación de los iones perclorato e hidroxilo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) L. S. Goodman y A. Gilman
en "*Las bases farmacológicas de la terapéutica*", 7ª Edición, Editorial Médica Panamericana S.A., Buenos Aires. 1989, p. 62-77
- 2) J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1988), **27**, 89-112
- 3) "*Metalloproteins: Chemical Properties and Biological Effects*"
en "*Bioactive Molecules*", Editado por S. Otsuka y T. Yamanaka, Elsevier. 1988, vol 8
a) p. 203; b) p. 311-314; c) p. 317
- 4) J. A. Ibers y R.H. Holm, *Science*, (1980), **204**, 4453
- 5) R. Madroño, "Métodos fundamentales en la búsqueda de nuevos fármacos", Editorial Alhambra, 1980, p. 397-402
- 6) D. E. Metzler en "*Biochemistry*", Academic Press, New York, 1977, p.857-863
- 7) S. M. Miller y J.P. Klinman, *Biochemistry*, (1985), **24**, 2114-2127
- 8) K. D. Karlin, R.W. Cruse, Y. Gultneh, A. Farooq, J.C. Hayes y J. Zubieta *J. Am. Chem. Soc.*, (1987), **109**, 2668-2679
- 9) R. Menif, A.E. Martell, P.S. Squattrito y A. Clearfield *Inorg. Chem.*, (1990), **29**, 4723-4729
- 10) L.C. Stewart y J.P. Klinman, *Biochemistry*, (1987), **26**, 5302-5309
- 11) T. N. Sorrell, *Tetrahedron*, (1989), **45**(1), 3-68
- 12) D.E. Wilcox, A. G. Porras, Y. T. Hwang, K. Lerch, M.E. Winckler M.E., E.I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.*, (1985), **107**, 4015-4027
- 13) B. Linzen, N. M. Soeter, A. F. Riggs, H. J. Schneider, W. Schartau, M.D. Moore, E. Yokota, P.Q. Behrens, H. Nakashima, T. Takagi, T. Nemoto, J. M. Vereijken, H.J. Bak, J. Beintema, A. Volbeda, W.P.J. Gaykema, W. G. J. Hol, *Science*, (1985), **229**, 519-524
- 14) J. M. Brown, L. Powers, B. Kinkaid, J.A. Larrabee, T.G. Spiro *J. Am. Chem. Soc.*, (1980), **102**(12), 4210-4216
- 15) W.P.J. Gaykema, W. G. J. Hol, J. M. Verijken, N.M. Soeter, H.B. Bak, J. Beintema, *Nature*(London), (1984), **309**, 23
- 16) E. I. Solomon, J. L. Cole, M. J. Baldwin, *Pure & Appl. Chem.*, (1990), **62**(6), 1063-1066

- 17) R. S. Himmelwright, N. C. Eickman, C. D. LuBien, K. Lerch, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.*, (1980), **102**, 7339-7344
- 18) M. E. Winkler, K. Lerch, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.*, (1981), **103**, 7001-7003
- 19) K.D. Karlin, J. C. Hayes, Y. Gultneh , R. W. Druse, J. W. Mckown, J. P. Hutchinson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.*, (1984), **106**, 2121-2128
- 20) L. Casella, L. Rigoni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1985), 1668-1669
- 21) T. N. Sorrell, M. L. Garrity., *Inorg. Chem*, (1991), **30**, 210-215;
T. N. Sorrell, V. A. Vankai, M. L. Garrity, *ibid*, (1991), **30**, 207-210
- 22) M. S. Nasir, K. D. Karlin, D. McGowty, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.*, (1991), **113**, 698-700
- 23) M. Réglier, C. Jorand, B. Waegell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, (1990), 1752-1755
- 24) J. M. Lehn, *Pure & Appl. Chem.*, (1980), **52**, 2441-2459
- 25) R. Menif, A. E. Martell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, (1989), 1521-1523
- 26) M. G. B. Drew, M. McCann, S. M. Nelson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, (1979), 481
- 27) Y. Agnus, R. Louis, J. P. Gisselbrecht, R. Weiss *J. Am. Chem. Soc.*, (1984), **106**, 93-102
- 28) J. Comarmond, P. Plumeré, J. M. Lehn, Y. Agnus, R. Louis, R. Weiss O. Kahn, I. Morgenstern-Badarau, *J. Am. Chem. Soc.*, (1982), **104**, 6330-6340
- 29) M. G. B. Drew, M. McCann, S. M. Nelson *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1981), 1868-1878
- 30) M. G. B. Drew, J. Nelson, F. Ésho, V. Mckee, S. M. Nelson *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, (1982), 1837-1843
- 31) S. M. Nelson, F. Esho, A. Lavery, *J. Am. Chem. Soc.*, (1983), **105**, 5693-5695
- 32) W. M. Davis, S. J. Lippard, *Inorg Chem.*, (1985), **24**, 3688-3691
- 33) N. A. Bailey, D. E. Fenton, R. Moody, C. O. Rodríguez de Barbarin N. Sciambarella, J. M. Latour, D. Limosin, V. Mckee

- J. Chem. Soc. Dalton Trans*, (1987), 2519-2529
- 34) R. J. Motekaitis, A. E. Martell, J. M. Lehn, E. Watanabe
Inorg. Chem., (1982), **21**, 4253-4257
 - 35) M. I. Rodríguez Franco. *Tesis Doctoral*
Universidad Complutense de Madrid, (1987)
a) p. 54; b) p. 66; c) p. 73-90; d) p. 152
 - 36) J. Elguero, P. Navarro, M. I. Rodríguez Franco, *Chem. Lett.*, (1984),
425-428
 - 37) P. Navarro, M. I. Rodríguez Franco, A. Samat, *Synth. Commun.*, (1987),
17(1), 105-110
 - 38) B. Klieser, L. Rossa, F. Voegtli, *Kontakte (Darmstadt)*, (1984), **1**,
3-17
 - 39) J. M. Bueno, P. Navarro, M.I. Rodríguez Franco, A. Samat,
J. Chem. Res.(R) y (S), (1991), 126-127
 - 40) P. Navarro, M. I. Rodríguez Franco, C. Foces-Foces, F. Cano, A. Samat
J. Org. Chem., (1989), **54**(6), 1392
 - 41) P. Navarro, M. I. Rodríguez Franco, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*,
(1988), 1365-1367
 - 42) J. Elguero, P. Navarro, M. I. Rodríguez Franco, F. H. Cano, C. Foces-
Foces, A. Samat, *J. Chem. Res.(R) y (S)*, (1985), 312-313
 - 43) B. González, P. Navarro, C. Ochoa, M. I. Rodríguez Franco
XIVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry. Toledo 1990
Libro de resúmenes, p.94
 - 44) E. Pueyo, *Tesina de Licenciatura*. p.36
Universidad Autónoma de Madrid, (1988)
 - 45) P. Navarro, E. Pueyo, M. I. Rodríguez Franco, A. Samat
Tetrahedron, (1990), **46**(8), 2917-2926
 - 46) L. Iturrino, P. Navarro, M. I. Rodríguez Franco, M. Contreras, J. A.
Escario, A. Martínez, M. R. Pardo, *Eur. J. Med. Chem.*, (1987), **22**, 445-
451
 - 47) C. V. Greco, F. Pellegrini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, (1972), 720
 - 48) A. N. Kost, I. I. Grandberg, *Progress in Pyrazole Chemistry*

- en *Adv. Heterocycl. Chem.*, (1966), **6**, 347. Ed. A. R. Katritzky y A. J. Burton. Academic Press, New York. p. 347-387
- 49) J. Bastide, O. Henri-Rousseau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1974), **5-6**, 1037
 - 50) L. Cecchi, G. Filacchioni, *J. Heterocycl. Chem.*, (1983), **20**, 871-873
 - 51) P. G. Baraldi, M. Guarneri, F. Moroder, D. Simoni, S. Beneti, *Synthesis*, (1981), 727
 - 52) H. A. Staab, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1962), **1**(7), 351-367
 - 53) H. J. Roth, G. Kallmeyer, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, (1988), **321**, 277-279
 - 54) N. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, (1977), **42**(23), 3772-3774
 - 55) K. F. Bernady, M. B. Floyd, J. F. Poletto, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.*, (1979), **44**(9), 1438-1447
 - 56) F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet, J. M. Conia, *Synthesis*, (1978), 63-65
 - 57) V. K. Kapoor, A. S. Chawla, *Ind. J. Chem.*, (1986), **25**(B), 573-578
 - 58) D. A. Jaeger, R. R. Whitney, *J. Org. Chem.*, (1975), **40**(1), 92-97
 - 59) P. Wehrli, en "*Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra*". Ed. John Wiley & Sons, New York, (1988), p. 52
 - 60) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, (1967), **89**(26), 7017-7036
 - 61) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, J. Blanzat, *Tetrahedron*, (1973), **29**, 1629-1645
 - 62) D. A. Laidler, J. F. Stoddart, *Synthesis of crown ethers and analogues* en "Crown ethers and analogs", Ed. S. Patai y Zvi Rappoport, (1989) John Wiley & Sons New York. p. 3, y referencias incluidas.
 - 63) W. H. Kruizinga, R. M. Kellog, *J. Am. Chem. Soc.*, (1981), **103**, 5183-5189
 - 64) D. N. Bhattacharyya, C. L. Lee, J. Smid, M. Szwarc, *J. Phys. Chem.*, (1965), **69**(2), 612-623
 - 65) A. Shanzer, J. Libman, F. Frolow, *Acc. Chem. Res.*, (1983), **16**, 60-67
 - 66) C. Picard, L. Cazaux, P. Tisnes, *Tetrahedron*, (1986), **42**(13), 3503-3519
 - 67) T. Murakami, T. Watanabe, A. Kobayashi, Y. Yokoyama, *Synthesis*, (1984), 738

- 68) J. K. Williams, *J. Org. Chem.*, (1964), **29**, 1377-1379
- 69) O. Bensaude, M. Chevrier, J. E. Dubois, *Tetrahedron* (1978), **34**, 2259-2262
- 70) A. Baldy, J. Elguero, R. Faure, M. Pierrot, E. J. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.*, (1985), **107**, 5290-5291
- 71) F. Hibbert, J. Emsley "Hydrogen Bonding and Chemical Reactivity" en *Adv. Phys. Org. Chem.* vol 26, (1990), p.255-379
- 72) N. W. Gilman, Fryer R.I., *J. Heterocycl. Chem.* (1977), **14**, 1171
- 73) B. González, P. Navarro, C. Ochoa, M.I. Rodríguez Franco, M. L. Jimeno, A. Samat, pendiente de publicación.
- 74) D. N. Reinhoudt, E. J. R. Sudhölter, *Advanced Materials* (1990), **1**(1), 23-32
- 75) A. D. Hamilton, "First International Summer School of Supramolecular Chemistry". Libro de resúmenes, cap. 3
- 76) T. Kaminsuki, H. Okawa, E. Kitaura, M. Koikawa, N. Matsumoto, S. Kida, H. Oshio, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1989), 2077-2081
- 77) a) "Inclusion Compounds", Ed. J.L. Atwood, J. E. D. Davies y D. D. Mcnicol, Oxford University Press (1991). vol 5 p. 37-86
b) M. C. Etter, R. E., Hoyer, G. M. Vojta, *Crys. Rev.* (1988), **1**, 281-338
- 78) G. R. Hays, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* (1983), 1049
- 79) J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda
"The Tautomerism of Heterocycles"
Academic Press. New York (1976), p. 266
- 80) R. Faure, E. J. Vincent, A. Rousseau, R. M. Claramunt, J. Elguero
Can. J. Chem., (1988), **66**, 1141-1146
- 81) P. Ballesteros, J. Elguero, R. M. Claramunt, R. Faure, M. C. Foces-Foces, F. H. Cano, A. Rousseau.
J. Chem. Soc. Perkin Trans II, (1986), 1677-1681
- 82) J. Elguero, A. Fruchier, V. Pellegrin, *J. Chem. Commun* (1981), 1207
- 83) R. Faure, E. J. Vincent, J. Elguero, *Heterocycles* (1983), **20**(9), 1713-1716
- 84) J. G. Hexem, M. H. Frey, S. J. Opella, *J. Am. Chem. Soc.* (1981), **103**, 224-226

- 85) J. Catalán, J. L. G. de Paz, M. Sánchez-Cabezudo, J. Elguero
Bull. Soc. Chim. Fr. (1986), **3**, 429-435
- 86) R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *Can. J. Chem.* (1982), **60**, 2403-2409
- 87) P. D. J. Grootenhuis, C. J. Van Staveren, H. I. der Hertog, D. N.
Reinhoudt, M. Bos, J. W. H. M. Uiterwijk, L. Kruise, S. Harkema
J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1984), 1412
- 88) A. Albert, E. P. Serjeant, *"The determination of ionization constants"*.
Ed. Chapman and Hall. London (1971).
- 89) J. L. Simonds, *J. Op. Soc. Am.* (1963), **53**(8), 968-974
- 90) J. T. Edward, S. C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* (1977), **99**(13), 4229-
4232
- 91) R. M. Wallace, S. M. Katz, *J. Phys. Chem.* (1964), **68**, 3890
- 92) A. Bryson, R. W. Matthews, *Austr. J. Chem.* (1961), **14**, 237
- 93) G. Yagil, *J. Phys. Chem.*, (1967), **71**, 1034-1044
- 94) F. Bonati, *Chim. Ind.*, (1980), **62**(4), 323-328
- 95) S. Trofimenko, *Inorg. Chem.* (1971), **10**(7), 1372-1377
- 96) S. Trofimenko, *Chem. Rev.* (1972), **72**(5), 497-509
- 97) J. Reedijk, B. A. Stork-Blaisse, G. C. Verschoor
Inorg. Chem., (1971), **10**(11), 2594-2599
- 98) J. Zuckerman-Schpector, G. E. Castellano, G. Oliva
Inorg. Chim. Acta., (1990), **175**, 1-2
- 99) J. Elguero: *"Pyrazoles and their Benzo Derivatives"*
en *"Comprehensive Heterocyclic Chemistry"*. Ed. A. R. Katritzky, C. W.
Ress, Pergamon Press Ltd. (1984), vol 5 p.225-228
- 100) T. G. Schenck, J. M. Downes, C. R. C. Milue, P. B. Mackenzie,
H. Boucher, J. Whelan, B. Bosnich., *Inorg. Chem.*, (1985), **24**, 2334-
2337
- 101) M. R. Malachowski, M. G. Davidson, *Inorg. Chim. Acta* (1989), **162**,
199-204
- 102) P. K. Coughlin, J. C. Dewan, S. J. Lippard, E. Watanabe, J. M. Lehn
J. Am. Chem. Soc. (1979), **101**, 265-266

APENDICE

DETERMINACION DE LOS VALORES DE pK_a .

Los estudios de potenciometría y espectrofotometría recogidos en este apéndice han sido realizados en los laboratorios de Electroquímica del Departamento de Química Física Aplicada de la Universidad Autónoma de Madrid y en el Instituto de Química Médica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas por la Dra. D^a Carmen Acerete.

A.1.- Métodos potenciométricos.

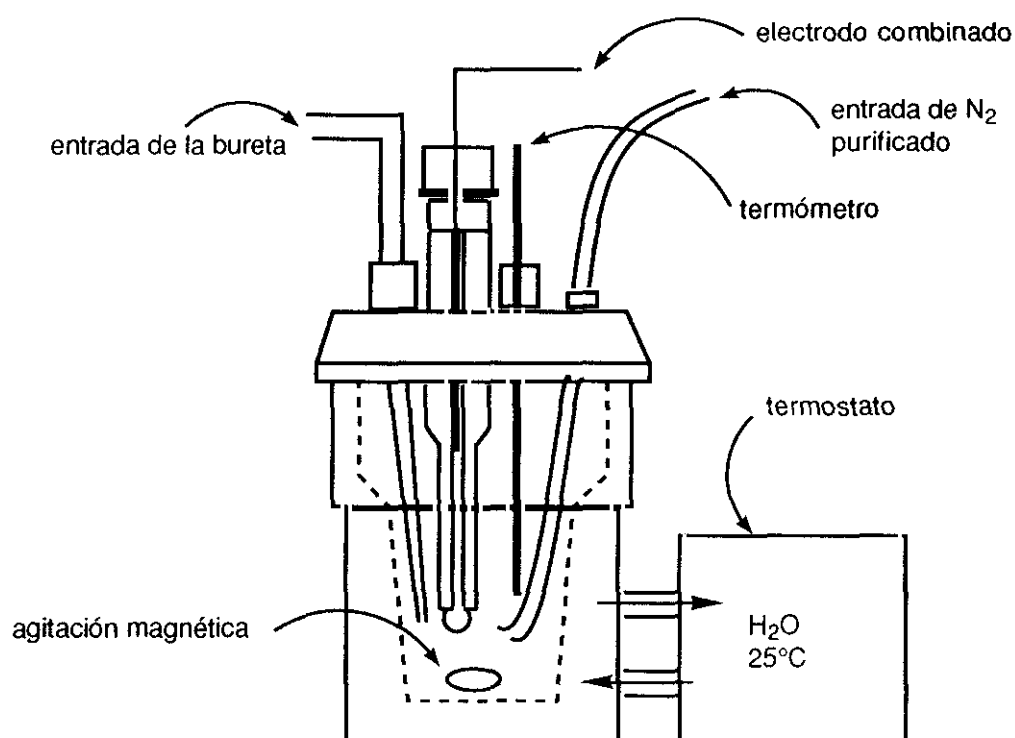
PREPARACION DE LAS DISOLUCIONES Y SISTEMA DE MEDIDA.

Todas las disoluciones han sido preparadas con agua tratada por el sistema Millipore-MiliQ, que posteriormente fue hervida para asegurar la eliminación de todo el CO_2 que pudiera contener. Una vez fría se procedió a preparar las disoluciones de los podandos **7-9** y **28**, las cuales se analizaron inmediatamente después. Las disoluciones de los compuestos **7-9** fueron $5 \cdot 10^{-3}$ M en agua/metanol (v/v 9:1) excepto en el caso del podando **28** que fue $5 \cdot 10^{-4}$ M. La fuerza iónica $I=0,1$ M se mantuvo constante durante todo el proceso utilizando cloruro de tetrametilamonio como electrolito soporte.

Todas las medidas fueron llevadas a cabo sobre alícuotas de 20 ml de disolución inicial utilizando como valorante una solución de hidróxido potásico 0,1 N, preparada recientemente a partir de disoluciones de tritisol y posteriormente valoradas con un estándar. Esta disolución se mantuvo protegida en todo momento de la contaminación debida al CO_2 atmosférico por medio de un tubo relleno de ascarita colocado en la boca del frasco que contenía la disolución y que formaba parte de la unidad de bureta. Las curvas de valoración se construyeron en base a los datos obtenidos en un potenciógrafo ORION 960 autochemistry system y alternativamente con un potenciógrafo Methrom E536 conectado con una bureta automática Methrom Dosimat E535 y un agitador magnético E549.

Como sistema medidor de pH se utilizó un microelectrodo combinado de vidrio y AgCl Methrom 6.0204.000. La célula de valoración, de capacidad

para 20-50 ml y provista de doble pared para conseguir termostatar convenientemente las disoluciones, se mantuvo a $25,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno purificado previo burbujeo a través de una disolución de hidróxido sódico 2 M.



Célula utilizada en la determinación de valores de pK_a por métodos potenciométricos.

DESCRIPCION DE LA VALORACION

Antes de comenzar las valoraciones de los ligandos objeto del estudio se calibró el electrodo de vidrio con disoluciones tampón estándar a 25°C y bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se introdujo en la célula de valoración un alicuota de 20 ml de disolución del correspondiente ligando.

En el caso del compuesto **28** se añadió la cantidad de HCl necesaria para protonar los dos anillos de piridina, más un ligero exceso.

A continuación se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la disolución durante 20 minutos, después de lo cual se mantuvo dicha corriente sobre la superficie de la misma. Finalmente, se aplicó la agitación magnética y se introdujo la punta de la bureta que contenía la disolución de hidróxido potásico 0,1 N, comenzando inmediatamente después la valoración de las muestras.

A.2.- Métodos espectrofotométricos.

DESCRIPCION DE LA VALORACION.

Las medidas fueron realizadas alternativamente en los espectrofotómetros Perkin-Elmer 550 SE UV/VIS y Hewlett-Packard 841A, utilizando cubetas de cuarzo con 5 ml de capacidad y manteniendo una temperatura de $25,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

a) BIS(3,5-DICETOPIRAZOLO)26-CORONA-10 (10**).**

El compuesto **10** (4,52 mg) se disolvió con mucha dificultad en metanol (10 ml) y a continuación se fue añadiendo agua Millipore-MilliQ hasta completar 100 ml de disolución 10^{-4} M, manteniendo una agitación constante con el fin de eliminar la turbidez observada después de cada adición. La fuerza iónica $I=0,01$ fue ajustada mediante la adición de KCl.

Se prepararon una serie de disoluciones amortiguadoras, transparentes al UV y de fuerza iónica $I=0,01$ en un rango de pH entre 3 y 12 unidades. A continuación se prepararon 15-20 muestras con 0,5 ml de disolución de ligando y completando a 5,0 ml con las respectivas disoluciones amortiguadoras. Paralelamente se prepararon los 15-20 blancos o referencias sustituyendo los 0,5 ml de disolución de macrociclo por el mismo volumen de disolución de KCl 0,01 M en agua/metanol (v/v 9:1).

b) BIS(3,5-DIMETILENPIRAZOLO)26-CORONA-10 (23).

En el caso del macrociclo de tipo poliéter **32** se preparó una disolución 10^{-3} M en agua/metanol (v/v 9:1) y fuerza iónica constante $I=0,1$ ajustada con KCl.

Se ha realizado un primer estudio espectroscópico utilizando disoluciones amortiguadoras de pH comprendidos entre 9 y 12, habiéndose comprobado la necesidad de emplear mayores concentraciones de álcali para conseguir la desprotonación de los dos anillos de pirazol.

Por tanto, dado que los valores de pK_a esperados para este macrociclo son sensiblemente mayores que los observados en el tetraéster corona **10**, se sustituyeron las disoluciones amortiguadoras utilizadas en el caso anterior por una serie de disoluciones de hidróxido potásico de concentración creciente en un rango de 10^{-3} a 8 M.

A continuación se prepararon 15-20 muestras con 0,5 ml de disolución 10^{-3} M de ligando y se enrasó a 5,0 ml con la disolución de KOH correspondiente.

Para las disoluciones cuya concentración estaba comprendida entre 10^{-3} y 10^{-1} M se mantuvo el concepto clásico de pH en lo referente a la medida de la concentración de protones, mientras que aquellas comprendidas entre 10^{-1} y 8M se sustituyó por el concepto de función alcalina H_-^{93} . Este último grupo de disoluciones fueron valoradas con H_2SO_4 previamente estandarizado para obtener la concentración exacta de álcali.

Los blancos se prepararon sustituyendo la disolución de ligando por otra de KCl 1M en agua/metanol (v/v 9:1).